

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 12 月 27 日 (27.12.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/98067 A1

(51) 国際特許分類: B30B 11/00, A61J 3/06

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05296

(22) 国際出願日: 2001 年 6 月 20 日 (20.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-183996 2000 年 6 月 20 日 (20.06.2000) JP
特願2000-387052

2000 年 12 月 20 日 (20.12.2000) JP

特願2001-42787 2001 年 2 月 20 日 (20.02.2001) JP

特願2001-74413 2001 年 3 月 15 日 (15.03.2001) JP

特願2001-98571 2001 年 3 月 30 日 (30.03.2001) JP

特願2001-125690 2001 年 4 月 24 日 (24.04.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社
三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO)

CO., LTD) [JP/JP]; 〒461-8631 愛知県名古屋市東区東
外堀町35番地 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 近藤芳哉
(KONDO, Yoshiya) [JP/JP]. 渡辺幸直 (WATANABE,
Yukinao) [JP/JP]. 尾関有一 (OZEKI, Yuichi) [JP/JP];
〒461-8631 愛知県名古屋市東区東外堀町35番地 株
式会社 三和化学研究所内 Aichi (JP).

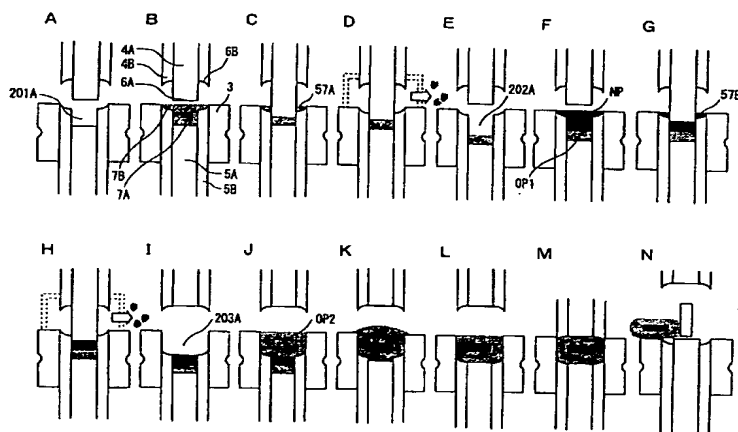
(74) 代理人: 廣江武典 (HIROE, Takenori); 〒502-0857 岐
阜県岐阜市正木操舟631-7 Gifu (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NUCLEATED MOLDED ARTICLE, METHOD OF PRODUCING THE SAME, AND DEVICE FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 核を有する成型品、その製造方法、及びその製造装置





(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

粉粒体等成型材料から効率よく一度に有核成型品を製造することを課題とする。そのために、臼と上下杵を有し、少なくとも上杵が、好ましくは上下両方の杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能な圧縮成型手段を用いた、有核成型品の製造方法を考案した。当該製造方法は、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給工程と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む。本発明はまた、前記方法を実施するための、回転式圧縮成型機である。また、本発明は、前記製造方法により製造される、各種特徴的な有核成型品にも係り、内核が不完全成型品である、マイクロカプセル等を多量に含む、又は、複数の核を有する等の成型品である。

明 細 書

核を有する成型品、その製造方法、及びその製造装置

5 技術分野

本発明は、粉粒体等の成型材料を圧縮して成型品を製造するための製造方法、それに用いる装置、及び、その産物である成型品に関するもので、具体的には、核を有する成型品を製造する方法、その実施のために使用する回転式圧縮成型機、及び、その産物である有核成型品に関するものである。

背景技術

粉粒体等に代表される成型材料を圧縮固化して成型品を製造する方法は、広範な産業分野において汎用されており、例えば、医薬品や食品(機能性食品、一般食品)のみならず、半導体封止樹脂の成型、電池関連製品の成型、粉末冶金関連製品の成型、電子機能部品の成型などの電子材料分野、農薬やサニタリー製品の分野にも用いられている。

医薬品分野では、特に経口投与用製剤において、製造の簡便性、服用の容易性等、種々のメリットから、いわゆる錠剤と呼ばれる固形成型品が、現在、最も汎用されている剤形の1つである。その中でも、成型品中に内核を有する成型品は、内核(中心錠)の周囲に外層とする粉粒体を配置し圧縮成型して作ることから、有核錠と呼ばれている。

錠剤内に内核を有する有核錠は、配合変化のある薬物を内核と外層に分離できることから、薬物間接触確率の低減による安定性

改善が望め、他に、内核の苦味マスキングや外觀の美化、外部環境(光や湿度など)からの保護にも用いられており、さらには、外層を速放性とし、腸溶錠や徐放錠を内核とした放出制御型製剤にも応用されている。

- 5 従来、有核錠のような核を有する成型品を製造する場合、あらかじめ別の打錠機にて成型品としての核を製造し、その成型品としての核を有核打錠機の臼内に供給した後、さらに外層粉粒体を供給・圧縮成型するため、一般的な圧縮成型品を製造する方法に比べ、作業量が多く、生産効率が低いことが大きな問題となっていた。また、成型品としての核を供給する従来の方法では、高速に回転する回転盤内の臼内に、核となる成型品を一つずつ供給するため、臼内に核が供給されなかったり、逆に余剰に供給されたりすることによる無核や多核といった問題が生じ易く、品質保証上、核供給の監視や最終成型品の検査に複雑な機構・装置が必要となり、機械の大型化、複雑化といった状況を生じている。
- 10
- 15

- さらに、核を供給する従来の方法では、核を臼内の外層粉粒体中央部に水平に配置して圧縮成型することが重要で、核が中心からずれるとその部分の外層が薄くなり、成型性の低下から、粉粒体の一部が杵表面に付着するキャッピングや、成型物に層状の亀裂が入るラミネーションといった成型障害が起こりやすい。
- 20

- そのため、回転盤上での遠心力による核のセンタリングのずれを防止するために、特開昭55-48653公報には、核供給後の目視による核センタリングの検査方法が、また、特開昭61-60298公報には、多光軸色別センサーを設け、核供給装置と連繋させて核位置を自動的に修正させる装置が、更に、特開平9-206358公報には、CCD撮像素子より得た情報を基に核
- 25

供給位置を自動的に修正する装置により、核センタリングのずれを防止する方法が記載されている。

5 しかしながら、先の核センタリング装置を使用しても、核センタリングの精度や核の安定供給などの問題から、通常、普通の打錠機のような高速の回転盤での稼働(40～60 rpm)は困難で、実際には最大30 rpm程度での稼働が限界であり、生産効率性においても低いと言わざるを得ない。

10 核を含む成型品の大きさについては、従来方法では、核センタリングのバラツキや、核と外層のそれぞれの成型を全く別個に行うことによる核外層間の接着強度不足により、外層厚みが最低1～1.5 mm必要となり、必然的に核を有する成型体は核形状より全体に最低2～3 mm大きくなる。従って、核を有する成型品は、核を有さない成型品に比べて成型品が大きくなる傾向にあり、成型品の小型化において障害となっている。

15 核の形状については、外部から核を供給する従来の方法では、核形状に合わせた専用の供給装置を設計する必要があるため、多種の形状の核を用いて成型品を製造する場合には、多種の核供給装置が必要となり、汎用性に乏しいという問題が解消できない。

20 また、従来方法では、あらかじめ調製した核を供給するため、核は臼内への供給経路中の輸送に耐えうる成型性や、スムーズな輸送が可能となる形状を確保することが必要で、核形状や物性に多くの制限が存在する。例えば、固体として成型しない核、粉粒体そのものを核とするような核含有成型品の製造は、従来方法ではまったく不可能である。

25 また、杵の形状に関する従来技術について記載すると、圧縮する成型体の形状によって様々な形状の杵が用いられ、場合によっ

ては特殊な杵が用いられている。例えば、医薬品分野で用いられる、中心部分をくり抜いたトローチ型の成型体は、通常杵では粉粒体を均一に充填することが困難で、さらに中心部分を空洞とするため、いわゆるリング杵と言われる２重杵を用いて圧縮成型されている。

また、電子部品を初めとした様々な用途に用いられる、非常に小さく複雑な形状を持つ成型品を作る場合、その形状の複雑さに起因する粉粒体の圧縮比率の違いから、成型品中の粉粒体密度が部位により大きく異なる製品が生じ、結果として成型品が割れたり、欠けたりすることがある。そこで、これらの問題解決のために、特開昭５２－１２６５７７公報記載の回転式粉末圧縮成型機における下杵機構にあるようなリング杵と同様の構造を持つ多重杵を用いて、下中心杵と下外杵を別々に動かすことにより、成型品の粉粒体密度が同一となるように粉粒体を充填する方法が用いられている。

しかしながら、これら従来のいわゆるリング杵と呼ばれる多重構造を持つ杵は、その用途として、粉粒体の充填補助やリング形状の空洞確保等のために用いるため、下杵にのみ用いられることが多く、その中心杵も、ほとんどが固定式で用いられてきた。

１つの核を有する成型品の製造方法及び装置については、以上のような現状、問題点を抱えているが、複数の核を有する成型品に関しては、それを可能とする回転式打錠機が現時点において産業として存在しないため、実用的な従来技術といわれるものが無い。

文献的には、特公平２－２４３１５８公報では、複数の小型核錠を１つの臼内に導入することにより、有核錠を小型化する方法

を記載している。しかし、単核有核成型品における前述のような現状、問題点をそのまま抱える上、核錠を導入する工程が増えることにより、先に示したような、無核、多核発生頻度上昇の問題や、臼内での核同士の干渉等により、複数核の位置の統一性がなく、個々の成型品ごとに核の位置がまちまちとなる問題等、新たな問題も抱えている。

次に、成型品に関する従来技術に言及する。

前記のように、有核錠は、あらかじめ別の打錠機により製造した内核を臼内に供給し、内核の外側に更に残りの外層を供給した後、押圧圧縮して製造する方法が用いられてきた。そのため、内核は、臼内に供給可能とするための物理的要因、主としてその成型性(摩損性・硬度)に制限され、ハンドリングの問題や、摩損による内核供給不良の問題から、成型性の高い内核しか取り扱うことができなかった。

そこで、内核の成型性を改善する処方の変更方法として、成型性の乏しい成分量を減らしたり、もしくは逆に、成型性を上げる成分の添加量を増やす方法が用いられてきた。即ち、医薬活性成分(有効成分、主成分)は概して成型性に乏しいため、内核の有効成分量を減らすか、もしくは、賦形剤等を多量に添加し内核全体の重量を増やすことにより摩損性を改善するかの、2つの選択肢しか無かった。

また、従来の有核錠においては、多かれ少なかれ、内核の供給位置のズレが生じるため、外層の厚さを薄くすることが困難で、これも、有核錠大型化の原因の一つであった。

成型性に関する問題は、有効成分と賦形剤成分等をいっしょに混合し押圧圧縮する、いわゆる通常錠剤においても同様であり、

有効成分が成型性の乏しい成分である場合が多いことから、処方中の有効成分の添加比率を下げることにより成型性を改善するか、錠剤は大型化するが、成型性を改善する賦形剤等の添加比率を上げる方法といった、先の有核錠の内核で用いた方法しか無いのが現状である。

尚、成型性の乏しい成分の成型性を造粒等により改善する別方法もある。しかし、造粒溶媒による安定性への影響や、製造工程数の増加によるコストアップ、更には、造粒しても成型性の改善が認められない成分もあり、全ての成分において成型性を根本的に変える手段とはならず、成分組成の変更や有効成分濃度を下げることによる改善の方がより本質的である。

よって、成型性の乏しい成分を含む成型品の成型性を改善するには、処方中に占める成型性の乏しい成分の添加量を減らすか、成型性を改善する成分を多量に添加し、全重量を上げる方法を取らざるを得ないのが現状である。

ところが、特に医薬品分野においては、本来、有効成分の投与量が決まっているため、有効成分が成型性の乏しい成分である場合には、1錠あたりの当該有効成分量を減らして服用する錠剤の数を増やすか、服用する錠剤の数を増やさずに錠剤の形状を大型化するしかなく、特に老人、小児にとっては、嚥下困難となってしまう問題があった。

次に有核錠同様、特に医薬品や食品分野で用いられる、マイクロカプセルや各種被膜顆粒のように、成型性がなく脆性が高い、粒状の成型材料を含有する成型品について従来技術を説明する。尚、ここでは、そのような粒状の成型材料として、マイクロカプセルに限定し説明する。

マイクロカプセルにより粒状化された成分は、外部的影響から保護されるため安定性の増大が期待でき、混合物中その他の成分と望ましくない反応を起こす機会を実質的に排除することができる。また、液状の主薬、低融点の主薬の製剤化や、酸化反応、
5 光分解反応、配合変化を防止し、主薬成分の安定性を高めることができる。さらに難溶性主薬を溶媒中に溶解させた溶液をカプセル中に封入することで、生体での吸収効率を改善したり、化学的に反応する成分の一方だけをカプセル化することによって隔離し、使用時に初めて反応させるなど、主薬の反応を制御することもできる。また、液体のままでは使用に不便であるものを、外見
10 上固体の粒子や粉末に変え、計量性の向上やハンドリング性の向上により、菓子や化粧品、農薬などにも添加しやすくなるなど、幅広い分野で応用されている。

広義のマイクロカプセルには、マイクロカプセル、シームレスカプセル、ミニソフトカプセル又はマイクロスフィア(マイクロビーズ)等があり、医薬品におけるマイクロカプセルの利用範囲は、その大きさ、形状、及びその特徴から、マルチビタミン剤を
15 始めとする多種類の主薬を一度に摂取する用途に用いられたり、さらには、徐放性マイクロカプセル、腸溶性マイクロカプセルといった特殊なマイクロカプセルを用いることで、主薬成分に放出制御機能を付加した製剤にも応用されている。

従来これらのマイクロカプセルは、経口投与とする場合、取り扱い性などから、硬質カプセルに充填し、カプセル剤とすることがほとんどであった。しかし、高コストであるとか飲み難いといった問題のみならず、マイクロカプセルを封入したゼラチンカプセルは悪戯され易く、ときには異物などが混入されて不幸な事故
25

を招くことがあるため、ゼラチンカプセルの使用を避け、マイクロカプセルを錠剤化することが望まれていた。

このように、マイクロカプセルを錠剤化することは、医薬品、食品分野において様々なメリットを生むが、従来技術によるマイクロカプセルを含有する錠剤の製造法では、主として2つの大きな問題を抱えていた。1つはマイクロカプセルの成型性の無さに起因する錠剤硬度、耐摩損性の低下であり、2つめは打錠工程時のマイクロカプセルと賦形剤の分離偏析に起因する、錠剤中のマイクロカプセル含量のバラツキの増大である。

マイクロカプセルを含有する錠剤については、特開昭50-36619号、特開昭53-142520号、特開平2-72113号、特開平2-237914号、特開平9-52847号、及び特開2000-16932号公報に開示されているが、一般にマイクロカプセルは、主薬である脂溶性あるいは水溶性成分を、主としてゼラチンにより包み込んだ無芯構造であるため、外部からの高い物理的圧力により被膜が破壊され、主薬成分が外部に放出してしまうことがある。

次に、マイクロカプセル被膜が成型性の乏しいゼラチンであることから、いわゆる医薬品、食品分野で用いられる賦形剤に比べ、成型性が極めて悪いことが知られている。この成型性の悪さは、マイクロカプセル自体が塑性変形に乏しいためであり、逆にその特性によって、錠剤中でもカプセル形状を保持することができるわけである。

さらには、シームレスカプセルやマイクロスフィアなどは、その形状が滑面で、かつ完全な球形であるため、被膜成分がゼラチンであることと相まって打錠時の成型性に乏しく、単体での製錠

は実質的に不可能であると言わざるを得ない。

このように成型性の全く無いマイクロカプセルを賦形剤と共に成型する場合、成型性の無さを改善するため、高い打錠圧力での打錠を必要とする。しかし、高い圧力による打錠は、マイクロカプセル被膜の破壊といった新たな問題を抱えてしまい、成型性を
5 得ようとして打錠時の圧力を上げると、打錠時の圧力上昇によりマイクロカプセル被膜が破壊され、被膜の破壊を防ぐために打錠圧力を下げると、十分な成型性が得られないといった状況に陥ってしまう。

そこで、成型性の確保と打錠時の圧縮応力によるマイクロカプセル被膜の破損を防止するため、マイクロカプセルを顆粒状の賦形剤により形成された層でサンドイッチ状に挟み込み、錠剤化する際の圧縮に対する緩衝剤として賦形剤の層を用いる技術が特開昭50-36619号に開示されている。また、賦形剤として、
15 乳糖、通常の結晶セルロース、デンプンを多量に用いれば良い旨の記載が特開昭53-142520号公報に開示されており、この中で、特に結晶セルロースが有効であると述べられている。さらには、特開昭61-221115号公報には、錠剤に対して約10～約50%の通常の結晶セルロースを用いる方法が開示
20 されている。

しかし、これらの錠剤は、マイクロカプセル含量、即ち、その中に含まれる主薬含量を少なくして錠剤化するか、所定量の主薬、もしくは、それを含むマイクロカプセルを含有させるために多量の賦形剤を添加するか、いずれかを選択しなければならない。つまり、マイクロカプセル高含量の錠剤は実質的に出来ないことを
25 示している。そのため、例えば医薬品の場合、1個中、又は、1

投与単位中に含有させるべき主薬含量は、その主薬の薬効から定まっているため、主薬含量を下げることはできず、結果として賦形剤含量が増えて、錠剤は許容しえないほど大きくなってしまう。

また、別の方法として、マイクロカプセルを結合剤及び／又は
5 適当な賦形剤で造粒することで成型性を得る方法もある。特開平
9-52847号公報には、湿式攪拌造粒法による錠剤の製造法
が開示されている。特開2000-16932号公報でも同様に、
湿式攪拌造粒による錠剤の製法が開示されている。しかし、本実
施例中のマイクロカプセルを28%含有する錠剤は、摩損度が
10 1%（日本薬局方に準ず）と成型性が良好であるとはいいがたく、
さらには、高速でブレードを回転させ、練りこむことにより造粒
物を成型する攪拌造粒方法は、マイクロカプセルが造粒工程時に
破壊されることが常に懸念され問題となる。また、マイクロカプ
セルの主原料であるゼラチンは、水に接すると膨潤することから、
15 造粒溶媒に水を使用することは工程及び品質上難しい。したがっ
て造粒溶媒にエタノール等の有機溶媒を用いることになり、その
場合、コスト面のみならず製造時の作業環境や製品中の残留溶媒
といった問題を新たに抱えることとなる。

このように、従来方法では、多量のマイクロカプセルを含む錠
20 剤を容易に製造することが出来ないわけであるが、錠剤の成型性
のみならず、錠剤打錠時のマイクロカプセルと賦形剤の分離偏析
に起因する、錠剤中のマイクロカプセル含量のバラツキの問題も
存在する。

一般に、マイクロカプセルのような大粒子と他の賦形剤のよう
25 な小粒子を含む粉粒体は、その粒度及び表面状態によって摩擦係
数が異なるため、打錠時の回転盤運動や振動により大粒子と小粒

子に分離し、大粒子のグループと小粒子のグループに分かれることが多い(粒度偏析)。また、マイクロカプセルと賦形剤は密度的にも異なるため、密度に起因した偏析(密度偏析)も起こしやすいことが知られている。

5 この2つの偏析要因により、打錠時間の経過と共に打錠末は分離偏析する。その結果、分離偏析した打錠末を臼に導入し成型するため、錠剤中のマイクロカプセル含量は変動する。これらの分離偏析を防ぐ方法として、前記のようにマイクロカプセルと賦形剤を造粒し1つの粒子とする方法、マイクロカプセルの含量を少量にすることで、分離偏析する前に臼内に打錠末を導入するとい
10 った方法がある。しかし、前者の造粒については、先の溶媒の問題やコスト的な問題がある上、成型性が充分とはいえず、一方、後者については、分離偏析を軽減するのみである上、多量のマイクロカプセルが処方出来ず、本質的な解決とはなっていない。

15 また、従来のマイクロカプセル含有成型品は、多かれ少なかれ、マイクロカプセルが成型品表面に出てくるため、マイクロカプセルの成型品からの脱離という問題は避けられず、成型性、耐摩損性の問題が必ず付きまとうことになる。

20 発明の開示

前記のように、核を有する成型品を製造する場合、従来技術においては、生産性の問題、コスト的問題、多核や無核成型品の発生
25 の問題、また、核供給に伴うセンタリングの問題、回転盤遠心力による核のずれ問題、更にそこから生じる成型障害、核形状の制約の問題等、様々な問題があった。これらの問題点を一挙に解決するためには、あらかじめ成型した固体としての核を供給する

のではなく、粉粒体等の成型材料を原材料として核を有する成型品を一度に成型すればよい。よって、本発明においては、核を有する成型品を一度に成型できる方法、即ち、一体成型法、及び、そのための装置を考案した。

- 5 即ち、本発明は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用いることを特徴とする、核を有する成型品の製造方法であり、好ましくは、更に下杵も、そのよ
- 10 うな2重構造からなる。当該方法は、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給工程と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む、核を有する成型品の製造方法である。具体的には、下
- 15 外杵に囲まれる下中心杵上の空間に外層用成型材料を供給する外層供給工程1、下外杵に囲まれ前工程で供給された外層用成型材料上の空間に核用成型材料を供給する核供給工程、前工程までに供給された外層用成型材料と核用成型材料を圧縮成型する外層核成型工程、更に、臼内の前工程で成型された外層核成型品上及びその回りの空間に外層用成型材料を供給する外層供給工程
- 20 2、前記外層核成型品と外層用成型材料を圧縮成型する全体成型工程を含む方法が好ましい。

- また、本発明においては、前記製造方法を実施するための装置として、回転可能な回転盤を有し、該回転盤に臼孔を有する臼を設けるとともに、臼の上下両方向に、上杵及び下杵を上下摺動可能に保持させておき、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動させて、杵先を臼内に挿入した状態で押圧することにより、臼内に
- 25

充填した成型材料の圧縮操作を行う回転式圧縮成型機において、少なくとも上杵を、好ましくは下杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造とし、当該2重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有し、同一回転盤上において、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給部位と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型部位と、核を含有する成型品全体の圧縮成型部位を有することを特徴とする、核を有する成型品の製造装置を考案した。即ち、本製造装置は、前記本発明の核を有する成型品の製造方法の一連の工程を実施できるように組み上げられている回転式圧縮成型機である。当該回転式圧縮成型機は、後記複数核有核成型品にも、容易に対応させることができる。

本発明はまた、前記本発明の核を有する成型品の製造方法又は製造装置により製造された有核成型品に関する。前記本発明の核を有する成型品の製造方法は、成型性の乏しい成分を成型するにあたり、該成分量を減らすことなく、しかも、最終成型品の大型化を抑えた、成型性の高い、耐摩損性の高い成型品の提供を可能とした。即ち、本発明の有核成型品においては、成型性に優れた成分を、外層である圧縮被覆層にのみ、もしくは圧縮被覆層にその大半を用い、成型性の乏しい成分を主として内核に含有させることにより、成型品中の賦形剤等の添加量を減らして成型品を小さくすると同時に、成型品の成型性、摩損性等を大幅に改善することに成功した。また、本一体成型法では、核の位置がずれないため、外層を極めて薄くすることが可能で、このことも成型品の小型化に貢献している。

このように、本発明の有核成型品は、内核とその外側に外層を

有し、一体成型されていることを特徴とする有核成型品であり、その一態様は、内核が不完全成型物からなることを特徴とする有核成型品であり、また、別の一態様は、外周層の厚さが薄く、外周層のすべての部分において 1 m m 以下であることを特徴とする有核成型品である。

本発明は更に、複数の核を有する有核成型品の提供にも関する。複数の核有核成型品を製造する上で発生する問題は、単核有核成型品を製造する場合における諸問題のみならず、複数の核又は複数の核異型成型品にすることにより新たに発生する多核や無核成型体の発生頻度上昇の問題、複数の核の位置の統一性確保の問題、最終成型品の大型化の問題等、様々な問題があった。本発明は、これらの問題点を一挙に解決し、現実的に利用可能な、複数の核有核成型品、その製造方法、及びそのための装置を提供することを可能とした。即ち、前記核を有する成型品の製造方法の具体的な好ましい方法として記載した方法において、核用成型材料を供給する核供給工程の後に、更に、下外枠に囲まれ前工程までに供給された成型材料上の空間に核用成型材料又は外層用成型材料を供給する、核又は外層供給工程を 1 度以上繰り返し行うことにより、容易に複数の核有核成型品を製造することを可能とした。

前記複数の核有核成型品の製造方法又は製造装置により製造される複数の核有核成型品は、内核が成型品加圧面に対して垂直方向に複数個存在することを特徴とする。また、前記複数の核有核成型品の製造方法又は製造装置は、複数の核が特定の位置に配置された成型品を次々に製造することができる。即ち、複数の核が特定の位置に配置された複数の核有核成型品の集合体を提供する。

また、本発明は、さらに具体的には、内核に、マイクロカプセルや被膜顆粒等、成型性がなく脆性が高い、粒子が破壊されることにより、その特性、特徴あるいは機能を失う粒子群であるマイクロカプセル様顆粒（詳細は後述）を含有する有核成型品にも関する。

マイクロカプセル様顆粒は、それらを多量に含み、その含量均一性が保証された成型品とすること、最終成型品の大型化を防止することが困難であった。そこで、前記本発明の核を有する成型品の製造方法、特に、複数核有核成型品の製造方法の核用成型材料としてマイクロカプセル様顆粒を適用し、その中間に成型性に優れた成分（外層成分）を挟み込む構造を有する成型品を考案した。即ち、本発明の有核成型品の製造方法は、マイクロカプセル様顆粒を多量に含み、その含量が均一である成型品の提供を可能にした。当該成型品は、大型化を極力防止することができ、実用的な大きさの成型品とすることができる。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明の核を有する成型品の製造方法の第 1 例を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

図 2 は、本発明の複数の核を有する成型品の製造方法を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

図 3 は、本発明の核を有する成型品の製造方法の第 2 例を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

図 4 は、本発明の核を有する成型品の製造方法の第 3 例を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

図 5 は、本発明の核を有する成型品の製造方法の第 3 例の一部

改変型を示す杵先作動説明図である（断面としての斜線は省略）。

図 6 は、本発明で使用する 2 重構造の杵の一例で、上杵を示す図で、（A）が縦断面図（右半分）及び模式図（左半分）、（B）が側面図である。図 10 に対応する 2 重杵である。

5 図 7 は、本発明で使用する 2 重構造の杵の一例で、上杵を示す、縦断面図（右半分）及び模式図（左半分）である。図 11 に対応する 2 重杵である。

図 8 は、一般的な回転式圧縮成型機の全体正断面図である。ただし、杵、立シャフト及びホッパーは断面として表示していない。

10 図 9 は、本発明の回転式圧縮成型機の一態様における回転盤上を示す模式的な平面図である。

図 10 は、本発明の回転式圧縮成型機の回転盤を展開して上下の杵の作動メカニズムを示す正断面図である。本発明の装置の一態様であり、断面としての斜線は省略してある。

15 図 11 は、本発明の回転式圧縮成型機の回転盤を展開して上下の杵の作動メカニズムを示す正断面図である。本発明の装置の一態様で、図 10 における、外、中心杵の作動方式を、逆転させたものである。断面としての斜線は省略してある。

20 図 12 は、本発明の残留粉粒体除去装置を示す図で、（A）が鳥観図、（B）が上面図である。

図 13 は、本発明の核を有する成型品の製造方法及び装置により製造される成型品の一形態を示す図であり、（A）が側面図、（B）が上面図、（C）が縦断面斜視図である。

25 図 14 は、本発明の複数核有核成型品の一形態を示す図であり、（A）が縦断面図（右半分）及び側面図（左半分）、（B）が上面図、（C）が縦断面斜観図である。

図面中の主な符号は、それぞれ、1：回転盤、3：臼、4A, 83B：上中心杵、4B, 83A：上外杵、5A：下中心杵、5B：下外杵、21, 22：残留粉粒体除去部、30, 31, 32, 33：低下器、35：下中心杵軌道、36：下外杵軌道、37：中心杵底部、41, 42, 43：上中心杵降下カム、44, 46：上仮圧縮ロール、45, 47：下仮圧縮ロール、48：上中心杵用予備圧縮ロール、49：下中心杵用予備圧縮ロール、50：上中心杵用本圧縮ロール、51：下中心杵用本圧縮ロール、52：上中心杵軌道、53, 54, 55：上外杵降下カム、56：上外杵軌道、57(57A, 57B)：残留粉粒体、62, 63：上昇カム、65, 66：押し上げレール、67：上外杵用予備圧縮ロール、68：下外杵用予備圧縮ロール、69：上外杵用本圧縮ロール、70：下外杵用本圧縮ロール、73：下外杵上下摺動調節ロール、74：上外杵上下摺動調節ロール、78, 80：外杵圧縮ヘッド、79, 81：中心杵圧縮ヘッド、82：中心杵上下摺動調節ロール、NP：核、OP1：第一外層、OP2：第二外層である。

15

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、成型材料という用語は、湿式、乾式の両者を含む粉粒体等、成型可能なあらゆる材料であり、また、粉粒体という用語は、粉末、顆粒、及びそれに類するものをすべて含めて使用している。

20

本発明の核を有する成型品の製造方法、及び、核を有する成型品の製造装置においては、成型材料としては、好ましくは粉粒体を使用する。

本発明の核を有する成型品の製造方法は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可

25

能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用いることを特徴とする、核を有する成型品の製造方法である。ここで、通常は、更に下杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるととも

5 能であるとともに圧縮操作が可能な2重構造からなる杵を使用する。尚、2重構造からなる杵については、後記、本発明の核を有する成型品の製造装置の部分で詳細に説明する。

前記本発明の核を有する成型品の製造方法は、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給工程と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む、核を有する成型品の製造方法である。こ

10 こで、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程は、仮圧縮とすることが好ましい。また、外層用成型材料の供給工程は、通常2回以上行われる。

また、この場合、杵先の形状次第では、更に、下外杵上に残る残留成型材料を除去する工程を、実施する必要がある、または、実施するのが好ましい場合もある。これについては、後で詳細に説明する。

15

本発明の核を有する成型品の製造方法の好ましい態様は、臼の上下両方向に杵を有し、上下いずれの杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用い、下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に外層用成型材料を供給する外層供給工程1、下外杵に囲まれ前工程で供給された外層用成型材料上の空間に核用成型材料を供給する核供給工程、前工程までに供給された外層用成型材料と核用成型材料を

20

25

圧縮成型する外層核成型工程、更に、臼内の前工程で成型された外層核成型品上及びその回りの空間に外層用成型材料を供給する外層供給工程 2、前記外層核成型品と外層用成型材料を圧縮成型する全体成型工程を含む、核を有する成型品の製造方法と表現される。当該製造方法は、基本的には、前記工程からなる核を有する成型品の製造方法であるが、必要に応じて他工程の追加が可能であることから、前記工程を含む核を有する成型品の製造方法である。

前記態様の有核成型品の製造方法において、成型材料として通常の粉粒体を使用する場合は、外層用粉粒体と核用粉粒体のコンタミネーションを防止し、外層部位と核部位の区別を明瞭にするという観点から、外層供給工程 1 の直後に、外層用成型材料を圧縮成型する外層成型工程を実施することが好ましい。

また、前記態様の有核成型品の製造方法においては、外層核成型工程と、前述の好ましくは実施する外層成型工程は、圧縮操作を仮圧縮とすることが好ましい。この場合に出来上がった成型品は仮成型品と言うことができ、成型品とは仮成型品をも含む。また、全体成型工程の圧縮操作は、本圧縮のみでも可能であるが、予備圧縮（仮圧縮）の後に本圧縮とすることが好ましい。このように、仮圧縮を行うのは、最終的に出来上がった成型品の一体性を高めるとともに、出来上がった有核成型品の小型化を可能とするためである。

本発明はまた、複数の核を有する成型品の製造方法にも関する。前記態様の有核成型品の製造方法は、その一部の工程を繰り返すことにより、容易に複数の核を有する成型品を製造することを可能とする。即ち、核用成型材料を供給する核供給工程の後に、更

に、下外杵に囲まれ前工程までに供給された成型材料上の空間に核用成型材料又は外層用成型材料を供給する核又は外層供給工程を1度以上実施する、外層核繰り返し供給工程を実施することで、容易に複数の核を有する成型品を製造することができる。こ

5 ここで、外層用成型材料を供給するか核用成型材料を供給するかは必要に応じて選択でき、外層核繰り返し供給工程として核用成型材料の供給を実施すれば、2つの核が連続して存在する複数核有核成型品を製造することができ、また、外層核繰り返し供給工程として、外層用成型材料の供給、核用成型材料の供給を順に実施
10 すれば、2つの核が外層により分離して存在する複数核有核成型品を製造することができる。本工程を更に何度も繰り返すことにより、容易に多核有核成型品を製造することも可能である。尚、本発明の複数核有核成型品の製造方法においても、前述のように、成型材料として通常の粉粒体を使用する場合は、各成型材料の供給
15 の都度、圧縮成型行程を実施することが好ましい。

本発明の核を有する成型品の製造方法の最も好ましい態様と考えられる第1例を、主に図1をもとに以下に詳細に説明する。尚、ここでは、途中の圧縮操作として仮圧縮を用いた方法とし、第一外層OP1用成型材料の仮圧縮操作は、省略せずに実施している。
20 また、第一外層OP1用成型材料、第二外層OP2用成型材料等の表記は、異なる成型材料を意味するために使用されているのではなく、部位を区別するために便宜的に用いている。

まず、下中心杵5Aを低下させた状態で（図1A）、下外杵5Bにより囲まれる下中心杵5A上の第一外層用空間201Aに、第一外層
25 OP1用成型材料を供給し（図1B）、必要に応じて下中心杵5Aを上昇させて、余剰の第一外層用成型材料を臼外に排出した後、上

中心杵4A及び下中心杵5Aを互いに相寄る向きに移動仮圧縮し（図1C）、第一外層を仮成型する。（外層成型工程）

次に、第一外層OP1の仮成型品を、下中心杵5Aと下外杵5Bにより保持したまま、必要に応じて下中心杵5Aを低下させ、下外杵5Bにより囲まれる第一外層OP1仮成型品上の核用空間202Aに核NP用成型材料を供給する（図1E, F）。その後、必要に応じて下中心杵5Aを上昇させて、余剰の核用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵4A及び下中心杵5Aを互いに相寄る向きに移動仮圧縮し（図1G）、第一外層仮成型品と核を仮成型する。（外層核成型工程）

更に、第一外層と核の仮成型品を、下中心杵5Aと下外杵5Bにより保持したまま、下杵（下中心杵5Aと下外杵5Bの両者もしくは下外杵5B）を低下させ（図1I）、臼3内の第一外層と核の仮成型品上及びその回りの第二外層用空間203Aに第二外層OP2用成型材料を供給する（図1J, K）。第一外層仮成型品上に保持していた核の仮成型品が、外層用成型材料と外層仮成型品で完全に包含された状態にし（図1K）、必要に応じて余剰の第二外層OP2用成型材料を臼3内孔外に排出する（図1L）。尚、ここで、先の下外杵5Bを充分下げておいて、第一外層と核の仮成型品を見かけ上押し上げた状態にしてから、第二外層OP2用成型材料を供給することもできる。その後、上杵（上中心杵4Aと上外杵4B）及び下杵（下中心杵5Aと下外杵5B）を互いに相寄る向きに移動し、第一外層と核と第二外層とからなる成型品全体を、必要に応じて予備圧縮（仮圧縮）を行い、最終的に本圧縮を実施する（図1M）。（全体成型工程）

図1Nは、完成した成型品を取り出す工程である。

尚、外杵の先端部（6B, 7B）は、図 1 3 に示す完成品の円周上の縁 76 に相当し、成型品の形態によっては、平らであることもあるが、図 1 のように平らでない場合は、外層用成型材料と核用成型材料のコンタミネーションを防止するために、更に、第一外層 OP1 の供給後、又はその圧縮成型時（仮成型時）もしくはその後、及び、核 NP の供給後、又は第一外層 OP1 と核 NP の圧縮成型時（仮成型時）もしくはその後に、下外杵上 7B に残る残留成型材料 57 (57A, 57B) を除去する工程（図 1 D, H）を追加するのが好ましい。本除去工程は、圧空噴射と吸引（図 1 2 の装置）、又は、ブラッシング、スクレッパー等、もしくはそれらの組み合わせにより、実施することができる。これらを残留成型材料除去手段という。

前述の方法において、外層核成型工程の後に、同工程と同様に、外層用成型材料又は核用成型材料を供給、圧縮成型する工程を 1 度以上実施する、外層核繰り返し成型工程（供給成型工程）を実施することにより、容易に複数の核を有する成型品を製造することができる。図 2 においては、本工程の 1 回目は外層用成型材料（第二外層 OP 2 用）を、2 回目は核用成型材料（第二核 NP 2 用）を供給し、外層で分離された 2 核成型品としている。本工程を核用成型材料供給の 1 回のみとすると、2 つの核が連続的に存在する形態となる。また、図 2 は、下外杵先端が平らな構造の場合であり、残留成型材料除去手段が必要でない場合の例である。

本発明の複数核有核成型品の製造方法について、各成型材料の供給後の圧縮成型工程を省略せずに全工程を簡単に記載すると、以下のようになる。

下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心杵上の第一外層用空間に外層用成型材料を供給し、必要に応じて余

剰の第一外層用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し第一外層を成型する、外層成型工程を実施する。次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる第一外層成型品上の核用空間に核用成型材料を供給し、必要に応じて余剰の核用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し第一外層と核を成型する、外層核成型工程を実施する。同様に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵に囲まれ前工程までにできあがった外層核成型品上の空間に外層用成型材料又は核用成型材料を供給し、必要に応じて余剰の成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し外層と核を成型する、外層核繰り返し成型工程を1回以上実施する。更に、下杵を低下させた状態で、臼内の外層核成型品上及びその回りの最終外層用空間に最終外層用成型材料を供給して、核成型品が外層用成型材料及び外層成型品で完全に包含された状態とし、必要に応じて余剰の最終外層用成型材料を臼外に排出した後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し全体を成型する、全体成型工程を実施する。

本発明の複数核有核成型品の製造方法は、後述のマイクロカプセル、被膜顆粒等、即ち、マイクロカプセル様顆粒（定義は後述）を含有する成型品を製造する場合に応用できる。即ち、核用成型材料として、マイクロカプセル様顆粒を用い、外層核繰り返し成型工程の1度目に外層用成型材料を、更に外層核繰り返し成型工程の2度目に、核用成型材料としてマイクロカプセル様顆粒を用いることにより、本発明のマイクロカプセル様顆粒を含有する成型品を製造することができる。

尚、核用成型材料としてマイクロカプセル様顆粒を用いる場合は、各成型材料を供給する度に圧縮成型する必要性は低く、最初の外層用成型材料の供給、最初のマイクロカプセル様顆粒の供給、及び、2度目の外層用成型材料の供給段階においては、圧縮操作はむしろ、外層用成型材料とマイクロカプセル様顆粒が混じりやすくするために、表面をならす程度の仮圧縮とすることが好ましく、既述のように省略することもできる。

尚、マイクロカプセル様顆粒の含有量が少ない場合は、マイクロカプセル様顆粒の供給工程を1度のみとし、間の外層供給工程を省略することも可能である。即ち、このような場合は、内核のマイクロカプセル様顆粒中に成型性に優れた成分を挟み込まなくても、成型品は十分な成型性、耐摩損性が得られる。

次に、本発明の核を有する成型品の製造方法の第2例を、主として図3をもとに以下に詳細に説明する。ここでも、途中の圧縮操作として仮圧縮を用いた方法としている。尚、当該方法においては、第一外層OP1用成型材料の仮圧縮操作を省略することはできない。代わりに、核NP用成型材料の仮圧縮操作を省略することが可能である。

下杵（下中心杵5A及び下外杵5B）を低下させた状態で（図3A）、臼内の下杵上の第一外層用空間201B内に第一外層OP1用成型材料を充填し、必要に応じて、下中心杵5Aもしくは下中心杵5Aと下外杵5Bを所定位置まで上昇させ（図3B）、臼3外に溢れ出した余剰の第一外層OP1用成型材料を排出する。その後、上中心杵4Aを下中心杵5A側に突出させた上杵（上中心杵4A及び上外杵4B）と下杵（下中心杵5A及び下外杵5B）とが相寄る向きに移動仮圧縮することにより、ポット状の第一外層OP1を仮成型する（図3C）。

次に、ポット状の第一外層OP1仮成型品内の核用空間202Bに核NP用成型材料を供給し（図3E）、必要に応じて、余剰の核NP用成型材料を排出する。その後、上中心杵を下杵方向に移動することにより核NP用成型材料を仮圧縮し、核NP又は核NPと第一外層OP1を仮成型する（図3F）。

更に、第一外層OP1と核NPの仮成型品を臼内の下杵上に保持したまま、必要に応じて下杵を低下させ、臼内の第一外層OP1と核NPの仮成型品上の第二外層用空間203B内に第二外層OP2用成型材料を供給し（図3H）、必要に応じて下杵を所定位置まで上昇させて、余剰の第二外層OP2用成型材料を臼3内孔外に排出する。その後、上杵と下杵を互いに相寄る向きに移動し、第一外層と核と第二外層とからなる成型品全体を、必要に応じて予備圧縮（仮圧縮）を行い、最終的に本圧縮を実施する（図3I）。図3Jは、完成した成型品を取り出す工程である。

尚、本法は、下杵を2重でない通常杵としても実施可能である。その場合、図3Bにおいて、下中心杵を突出させることができないため、成型材料の充填に若干問題があり、平面状に充填された成型材料に、突出させた上中心杵により凹み部分を作製するため、側面への成型材料の充填が不十分となる場合もある。しかし、核が少量の場合は、問題なく実施できる。

前記核を有する成型品の製造方法の第2例は、外層への核NP用成型材料のコンタミネーションを防止するために、更に、核NP用成型材料供給後、又は、核NP（又は核と第一外層）の圧縮成型時（仮成型時）もしくはその後に、核NP用成型材料供給時に第一外層OP1仮成型品上部に付着した核NP用残留成型材料57Bを除去する工程（図3F）を追加するのが好ましい。尚、図3Fでは、

仮圧縮工程と残留成型材料除去工程の両者を同時に行っている。
本除去工程に関しては、前記製造方法の第1例に準ずる。

次に、本発明の核を有する成型品の製造方法の第3例を、主として図4をもとに以下に簡単に説明する。ここでも、途中の圧縮
5 操作として、仮圧縮操作を用いた方法としている。尚、当該方法においては、核NP用成型材料の仮圧縮操作を省略することはできない。第一外層OP1用成型材料の圧縮操作は任意である。

下杵（下中心杵5A及び下外杵5B）を低下させた状態で（図4A）、
臼内の下杵上の空間に核NP用成型材料を充填し、必要に応じて、
10 下杵を所定位置まで上昇させ、臼3外に溢れ出した余剰の核NP用成型材料を排出する（図4B）。上杵（上中心杵4A及び上外杵4B）を下降させて臼内に挿入し、核NP用成型材料を上杵、下杵及び臼に囲まれる空間に保持した状態で（図4C）、上外杵4Bを下外杵5B方向に突出、あるいは上中心杵4Aを引込、あるいはその両方を行
15 い、上中心杵4Aと上外杵4Bにより囲まれる核用空間202Cを作り（図4D）、該空間に下中心杵5Aを突出させることにより、核NP用成型材料を充填する（図4E）。さらに下中心杵5Aを上中心杵4A側に突出させ、上中心杵4Aと下中心杵5Aとが相寄る向きに移動仮圧縮することにより、上外杵4Bにより囲まれる上中心杵4A
20 下の空間に核仮成型品を成型する（図4F）。その後、核仮成型品を上中心杵4Aと上外杵4Bに保持したまま、上杵を臼外に引き上げる（図4G）と共に、下杵を上杵側に上昇させ、余剰の核NP用成型材料を排出する（図4H、I）。

次に、臼内の下杵上の第一外層用空間201C（図4J）に、第一
25 外層OP1用成型材料を供給し（図4K）、必要に応じて、余剰の第一外層OP1用成型材料を排出する。その後、第一外層OP1用成型

材料を保持した下杵を下降させ（図 4 L）、併せて核仮成型品を保持した上中心杵 4A と上外杵 4B を下降させ、臼内に該上杵を挿入する（図 4 M）。ここで、上中心杵 4A を下方に突出させることにより、核仮成型品を第一外層 0P1 用成型材料上に放出する（図 4 N、
5 O）。臼内の核仮成型品上及びその回りの第二外層用空間 203C（図 4 O）に、第二外層 0P2 用成型材料を供給し（図 4 P）、必要に応じて下杵を所定位置まで上昇させて、余剰の第二外層 0P2 用成型材料を臼 3 内孔外に排出する。その後、上杵と下杵を互いに相寄る向きに移動し、核と第一外層と第二外層とからなる成型品全体
10 を、必要に応じて予備圧縮（仮圧縮）を行い（図 4 Q）、最終的に本圧縮を実施する（図 4 R）。図 4 T は、完成した成型品を取り出す工程である。

尚、前記本発明の核を有する成型品の製造方法の第 3 例は、図 5 に示すように、下中心杵 5A 上の下外杵 5B により囲まれる空間に
15 核 NP 用成型材料を充填し、上杵（上中心杵 4A 及び上外杵 4B）を降下させ、下外杵 5B 内の核 NP 用成型材料を上外杵 4B 内に移すことも可能である。

本発明の核を有する成型品の製造方法は、臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、好ましくは上杵と下杵の両方が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との 2 重構造からなり、
20 該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段により、実施することができる。通常は下杵も、上杵と同様の 2 重構造からなる杵を使用するが、前述の第 2 例のように、通常杵でも実施可能な方法もある。

25 このような圧縮成型手段としては、後記本発明の回転式圧縮成型機が挙げられるが、基本的には、少なくとも上杵が、中心杵と

その中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなる杵である、上・下の杵と臼とがあれば、油圧式プレス機等により簡単に実施することができる。すなわち、本発明の工程順序に従い、上下の杵、もしくは中心杵、外杵を手動及び／又は自動にて所定位置まで動かし、目的とする成型材料(外層用成型材料、核用成型材料)を充填した後、油圧式プレス機にて、上下から挟み込むように押圧する本発明の工程順序に従った一連の工程を行うことにより、簡単に実施することが出来る。尚、既述のように、通常は、下杵も上杵同様の2重構造からなる杵を使用することになる。

- 5
- 10 2重構造の杵については、後記説明及び図6, 7を参照する。

本発明の核を有する成型品の製造方法は、以下に記載するような本発明の製造装置を使用して実施することもできる。

- 15 本発明の核を有する成型品の製造装置は、従来から一般に用いられる回転式圧縮成型機、即ち、回転可能な回転盤を有し、該回転盤に臼孔を有する臼を設けるとともに、臼の上下両方向に、上杵及び下杵を上下摺動可能に保持させておき、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動させて、杵先を臼内に挿入した状態で押圧することにより、臼内に充填した粉粒体の圧縮操作を行う回転式圧縮成型機の機構及び構造の基本部分を採用している。更に、少
- 20 なくとも上杵を、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である2重構造とし、当該2重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有し、前記本発明の有核成型品の製造方法の一連の工程
- 25 を実施できるように組み上げられている。

即ち、本発明の核を有する成型品の製造装置は、回転可能な回

- 転盤を有し、該回転盤に臼孔を有する臼を設けるとともに、臼の上下両方向に、上杵及び下杵を上下摺動可能に保持させておき、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動させて、杵先を臼内に挿入した状態で押圧することにより、臼内に充填した成型材料の圧縮操作を行う回転式圧縮成型機において、少なくとも上杵を、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能な2重杵とし、当該2重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有し、同一回転盤上において、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給部位と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型部位と、核を含有する成型品全体の圧縮成型部位を備えることを特徴とする、核を有する成型品の製造装置である。本製造装置においては、通常、外層用成型材料の供給部位は2箇所以上存在する。
- 15 尚、本発明の核を有する成型品の製造装置においては、通常は、更に下杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能な2重杵とし、当該2重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有している。
- 20 また、通常、回転式圧縮成型機においては、成型材料としては粉粒体を使用するが、その場合、杵先の形状次第では、下外杵上、又は成型品上に残る残留粉粒体を除去する、本発明の残留粉粒体除去装置を有する場合もある。
- 25 本発明の核を有する成型品の製造装置の好ましい態様について、更に具体的に記載すれば、上下両方の杵を、中心杵とその中

心杵の外周を取り巻く外杵との２重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能な２重杵構造とし、当該２重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有し、下外杵により囲まれる空間に第１成型材料を供給する部位と、それに続く、上中心杵及び下中心杵による第１成型材料の圧縮成型部位と、下外杵により囲まれる空間に第２成型材料を供給する部位と、それに続く、上中心杵及び下中心杵による第２成型材料の圧縮成型部位と、臼内の空間に最終成型材料を供給する部位と、それに続く、上下の中心杵と外杵で成型品全体を圧縮成型する部位とを有することを特徴とする回転式圧縮成型機である。

本発明の核を有する成型品の製造装置を更に詳細に説明するために、まず、従来からある回転式圧縮成型機から順次説明する。

回転式圧縮成型機は、図８に示すように、例えば、シャフト駆動のものにおいては、本体フレーム１１１の中央部に、軸受１００により軸支された立シャフト１０１が配置してあり、この立シャフトはモータ１０２により回転駆動力を伝達され、この立シャフト近傍に、二つの機能部分に分けられる回転盤１０３が固定されている。さらに、回転盤を挟むように、その上側部分に設けられて上杵を上下摺動可能に保持する上杵保持部１０４と、その下側部分に設けられて下杵を上下摺動可能に保持する下杵保持部１０５とが設けられ、回転盤１０３上には、臼１１４を着脱可能に嵌装するための臼取付孔１０６を同一円周上に複数個設けてなる臼部が存在する。上杵保持部１０４と下杵保持部１０５には、上杵及び下杵を摺動移動可能に保持する杵保持孔１０７が、それぞれ複数穿設されている。この回転盤において、下杵１０８と上杵１０９と臼１１４とが、各中心線を一致させて

上下に配置されるように、それぞれの杵保持孔107と臼取付孔106が穿設されている。上杵109及び下杵108の軌道接触部位に対応する軌道110がそれぞれ設けてあり、この軌道上を後述する各カム等に係合案内させて、上下動するように構成してある。また、
5 臼114には上杵109、下杵108の杵先を挿入させるための臼孔113が上下に貫通させてある。尚、図8において、112は圧縮ロール、115はホッパーである。

回転式圧縮成型機は、他に、シャフト駆動ではなく、回転盤にギヤを持つことで回転駆動力が伝達される、外接ギヤ駆動(エクスターナルギヤ方式)や内接ギヤ駆動(インターナルギヤ方式)のものも存在する。
10

次に、本発明で使用される2重構造の杵とその付随部分について説明する。

本発明で使用される2重杵は、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵を有し、外杵外形が臼の内形に略同一であり、更には中心杵外形が核の外形及び外杵内形に略同一な2重杵である。更に、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに、圧縮操作が可能である。ここで、中心杵と外杵は、両者が連動して摺動する部分を除くと、基本的にはそれぞれが独立して摺動可能である。
15
20

一例としては、図10に対応する杵で、図6に示すような構造であり、中心杵4A、外杵4B、外杵圧縮ヘッド78、中心杵圧縮ヘッド79、外杵上下摺動調節ロール74を有している。圧縮工程において、圧縮面積の大きい錠剤中心部分の圧縮を、中心杵圧縮ヘッド79を圧縮ロール(44, 46, 48, 50 図10)により押圧することで行い、また、錠剤外周部分の圧縮を、外杵圧縮ヘッド78を圧縮ロ
25

ール（67, 69 図 10）により押圧することで行う。このようにして、中心杵、外杵の圧縮操作を可能にしている。

5 また、中心杵の上下摺動運動は、主として中心杵軌道と中心杵底部 37（中心杵圧縮ヘッド 79 と同一部位）により通常の方法で制御しているが、外杵の上下摺動運動を可能とするため、外杵軌道と直接接触する上下摺動調節ロール 74 を設けている。好ましくは、該ロール内にベアリング 77 を複数配することで、該ロールを回転可能とし、外杵のスムーズな上下摺動運動を可能としている。

10 ここで、この上下摺動調節ロール 74 を外杵圧縮ヘッド 78 の外側に配し、上下摺動調節ロール 74 と外杵圧縮ヘッド 78 を分離することで、圧縮時に圧縮ロールが外杵圧縮ヘッド 78 のみに加圧し、上下摺動調節ロール 74 には直接加圧しない構造とし、上下摺動調節ロール 74 内のベアリング 77 が破損することを防止している。圧縮操作においては、より中心杵側にて外杵への加圧ができることから、圧縮ロールからの圧力を効率的に成型材料に伝達することを可能としている。

また、中心杵と外杵の圧縮ロール接触部位（外杵圧縮ヘッド 78 と中心杵圧縮ヘッド 79）を上下に離すことにより、中心杵用と外杵用の圧縮ロールが干渉することを防止している。

20 図 6 は上杵であるが、下杵についても、2 重構造の杵を使用する場合は同様である。下杵も 2 重構造の杵とする場合の上杵との相違点は、下杵は臼内に挿入される杵先部分が長くなること、上と下の杵の動きが異なるため、杵の動きを規定する部分（杵内部の空間等）が異なること等である。

25 本発明で使用される 2 重杵は、他に、図 11 に対応する 2 重杵で、中心杵、外杵のそれぞれの動きを逆に制御する杵も考えられ

る。すなわち、当該杵は、中心杵の動きを上下摺動調節ロールと軌道にて制御し、外杵の動きを杵底部（外杵圧縮ヘッド80と同一部位）と軌道にて制御するものであり、図7に示すように、外杵本体に開口部（外杵開口部85）があり、ここから、中心杵と一体

5 になっている中心杵圧縮ヘッド81及び中心杵上下摺動調節ロール82が飛び出した構造になっているのが特徴である。当該杵についても、中心杵、外杵のそれぞれの動きを逆に制御していること以外は、上記図6の杵と同様のことが当てはまり、説明は省略する。尚、当該杵は、外杵本体に開口部を設けるため、粉粒体の付

10 着・混入による軋みトラブルの発生が懸念されることから、好ましい形態ではないと考えられる。（符号の説明は一部省略）

次に、本発明の核を有する成型品の製造装置、即ち回転式圧縮成型機として、前記本発明の製造方法第1例（図1）に対応する装置の1態様について、主に図9、10、及び、必要に応じて図

15 1を用い、その各部の動きと共に詳細に説明する。尚、ここでは、成型材料として通常用いる粉粒体を使用する態様を示している。

回転盤上で見ると、図9に示すように、粉粒体供給部8、9、10、粉粒体充填部11、12、13、粉粒体摺切部14、15、16、圧縮成型部17、18、19、20、残留粉粒体除去部21、22、及び、製品取出

20 部23が、回転盤1の回転方向に沿って設置されている。

各機構に分けて説明するならば、粉粒体供給部（8, 9, 10 図9）は、供給する粉粒体の種類により、第一外層OP1用粉粒体を供給する部位8、核NP用粉粒体を供給する部位9、および第二外層OP2用粉粒体を供給する部位10に分けられ、それぞれの粉粒体を満たしたホッパー24、25、26からの自然落下もしくは、定量供給機（図示せず）による粉粒体供給がなされる。

25

粉粒体供給部により供給された各粉粒体は、次に粉粒体充填部（11, 12, 13 図9）に送り込まれる。粉粒体充填部は、第一外層OP1、核NP、第二外層OP2に用いる各粉粒体を、第一外層用空間201A、核用空間202A、又は第二外層用空間203A内（図1参照）に供給するための部位である。ここは、粉粒体供給部から供給されたそれぞれの粉粒体を、回転盤1上に設けられ粉粒体貯留と粉粒体供給の両機能を持ったオープンフィードシュュー27、28、29にて一定量に保持し、下中心杵5Aをフレーム34に設けた低下器30、31、32により、また、場合によっては、下外杵5Bを下外杵軌道36に設けた低下器33により降下させることで、フィードシュュー27、28、29に保持された粉粒体を、第一外層用空間201A、核用空間202Aまたは第二外層用空間203A内（図1参照）に導入するようにしたものである。

詳述すれば、第一外層OP1用粉粒体の充填は、回転盤1上の第一オープンフィードシュュー27内で、下中心杵5Aを降下させることにより行う（図1A, B）。ここでは、下外杵5Bは、下外杵最先端部が回転盤1と同一平面となるよう設置された下外杵軌道36上を、下外杵上下摺動調節ロール73を用いて移動させることにより、回転盤との高さを一定に保持する。一方、下中心杵5Aは、フレーム34上に設けた下中心杵軌道35上を、回転盤駆動に連動して、下中心杵底部37（図6の中心杵圧縮ヘッド79と実質的に同一部位）により移動させ、さらに、下中心杵軌道35上に設けた第一中心杵低下器30を用いて、所定の位置に調節する。こうして、下外杵5Bに囲まれる下中心杵5A上の第一外層用空間201A内に、第一外層OP1用粉粒体を導入するものである。

次に、核NP用粉粒体の充填は、回転盤1上の第二オープンフィ

ードシュュー28内で、第一外層OP1と同様に、下中心杵5Aのみを降下させることにより行う（図1E, F）。ここでは、下外杵5Bは、下外杵5B最先端部が回転盤1と同一平面となるよう設置された下外杵軌道36上を、下外杵上下摺動調節ロール73を用いて移動させることにより、回転盤との高さを一定に保持する。一方、下中心杵上端面7A上に第一外層仮成型品を保持した下中心杵5Aは、フレーム34上に設けた下中心杵軌道35上を、回転盤駆動に連動して移動する下中心杵底部37により移動させ、さらに、下中心杵軌道35上に設けた第二中心杵低下器31を用いて降下させる。こうして、下外杵5Bに囲まれる第一外層仮成型品上の核用空間202A内に、核NP用粉粒体を導入するものである。

更に、第二外層OP2用粉粒体の充填は、回転盤1上の第三オープンフィードシュュー29内で、仮成型した第一外層OP1と核NPを保持したままの下中心杵5Aと下外杵5Bの両者を、もしくは下外杵5Bを降下させることにより行う（図1I, J）。ここでは、下外杵5Bは、下外杵軌道上36に設けた下外杵用低下器33を用いて降下させる。また、下中心杵5Aは、フレーム34上に設けた下中心杵軌道35上を、回転盤駆動に連動して移動する下中心杵底部37により移動させ、下中心杵軌道35上に設けた第三中心杵低下器32を用いて降下させる。こうして、下中心杵5Aと下外杵5Bの両者、もしくは下外杵5Bのみを降下させることにより、臼3内の第一外層OP1と核NPの仮成型品上及びその回りに生じる第二外層用空間203A内に、第二外層OP2用粉粒体を導入するものである。

尚、図10においては、第三オープンフィードシュュー29が、他のオープンフィードシュューより大きく記載されているが、これは詳細に記載するためである。また、オープンフィードシュューの代

わりに、攪拌羽根を用いて粉粒体を臼内に強制充填する攪拌フィードシュュー（前記オープンフィードシュューと同じ位置に設置される。図示せず）を用いることもできる。

5 粉粒体充填部で粉粒体が充填された臼、杵は、次に、粉粒体擦切部（14, 15, 16 図 9）に入る。粉粒体擦切部は、上記のように供給された、第一外層 OP1 用粉粒体、核 NP 用粉粒体、第二外層 OP2 用粉粒体のそれぞれを、一定量に調節する。即ち、下外杵軌道 36、下中心杵軌道 35 により、下中心杵 5A もしくは、下中心杵 5A と下外杵 5B の両者を所定位置まで上昇させることにより、所定の空間から溢れ出した余剰の各粉粒体を、擦切板 38、39、40 により擦り切り、除去するようにしたものである。

15 詳述すれば、第一外層 OP1 用粉粒体の擦り切りは、回転盤 1 上の第一オープンフィードシュュー 27 に付属の擦切板 38 にて行われる。ここでは、下外杵 5B の最先端部が回転盤と同一平面となる状態で、下中心杵 5A を所定位置まで上昇させることにより、第一外層用空間 201A に充填された第一外層 OP1 用粉粒体の余剰分を、該空間から溢れ出させる。さらに、溢れ出した第一外層 OP1 用粉粒体を、オープンフィードシュュー 27 に付属した擦切板 38 により擦り切り、充填された第一外層 OP1 用粉粒体を一定量に出来るよう構成したものである。（図 1 B の前後）

25 次に、核 NP 用粉粒体の擦り切りも、第一外層の場合と同様に、回転盤 1 上の第二オープンフィードシュュー 28 に付属の擦切板 39 にて行われる。ここでは、下外杵 5B の最先端部が回転盤と同一平面となる状態で、下中心杵 5A を所定位置まで上昇させることにより、核用空間 202A に充填された核 NP 用粉粒体の余剰分を、該空間から溢れ出させる。さらに、溢れ出した核 NP 用粉粒体を、第二オープ

ンフィードシュー28に付属の擦切板39により擦り切り、充填された核NP用粉粒体を一定量に出来るよう構成したものである。(図1 Fの前後)

5 また、第二外層OP2用粉粒体の擦り切りも、第一外層、核の場合と同様に、回転盤1上の第三オープンフィードシュー29に付属の擦切板40にて行う。ここでは、下中心杵5Aを、または、下中心杵5A及び下外杵5Bの両者を、所定位置まで上昇させることにより、下中心杵5Aと下外杵5Bにより保持していた第一外層と核の仮成型品を、臼3内孔に供給された第二外層OP2用粉粒体内に押し上げ、
10 余剰の第二外層OP2用粉粒体を溢れ出させる。さらに、溢れ出した第二外層OP2用粉粒体を、第三オープンフィードシュー29に付属の擦切板40により擦り切り、充填された第二外層OP2粉粒体を一定量に出来るよう構成したものである。(図1 Kの後)

粉粒体擦切部で粉粒体が所定量に充填された臼、杵は、次に、
15 圧縮成型部(17, 18, 19, 20 図9)に入る。圧縮成型部は、所定部位に所定量供給された第一外層OP1用粉粒体、核NP用粉粒体、第二外層OP2用粉粒体のいずれか、もしくはこれら(仮成型品も含む)の2つ以上の組み合わせを、フレーム34に保持されている圧縮ロール(44~51, 67~70)にて、仮圧縮もしくは本圧縮を行
20 うものである。

詳述すれば、第一外層OP1用粉粒体または、第一外層OP1仮成型品と核NP用粉粒体の仮圧縮は、上中心杵4Aと下中心杵5Aの押圧によって行われる。ここでは、上中心杵軌道52上に具備した上中心杵降下カム41、42により上中心杵4Aを降下させ、好ましくは、併
25 せて、上外杵軌道56上に具備した上外杵降下カム53、54により上外杵4Bも所定位置まで降下させ、上中心杵4A杵先を、臼3内の下

中心杵5A上、下外杵5Bにより囲まれる空間に挿入させる。このようにして、所定の空間内に充填された、第一外層OP1用粉粒体、または第一外層OP1仮成型品と核NP用粉粒体を上下から拘束し、上仮圧縮ロール44、46と下仮圧縮ロール45、47により挟み込むように押圧することによって、仮圧縮品を成型する。(図1C、図1G) 尚、好ましくはないが、最初の第一外層OP1用粉粒体の圧縮成型部は、省略することも可能である。

また、第一外層OP1と核NPの仮成型品と第二外層OP2用粉粒体の予備圧縮(仮圧縮)は、上中心杵4A及び上外杵4B(上杵)と、下中心杵5A及び下外杵5B(下杵)の押圧によって行われる。上中心杵4Aと上外杵4Bを臼3内に挿入させるため、上中心杵軌道52上に具備した上中心杵降下カム43及び上外杵軌道56上に具備した上外杵降下カム55により、上中心杵4A及び上外杵4Bを所定位置まで降下させ、その杵先を臼3内に挿入し、第一外層OP1と核NPの仮成型品と第二外層OP2用粉粒体を上下挟み込むように拘束し、上中心杵用予備圧縮ロール48、上外杵用予備圧縮ロール67、下中心杵用予備圧縮ロール49、下外杵用予備圧縮ロール68にて、予備的に押圧成型するものである。

予備圧縮(仮圧縮)に続く本圧縮は、前述の予備的に押圧成型した成型品をそのまま、上中心杵用本圧縮ロール50、上外杵用本圧縮ロール69、下中心杵用本圧縮ロール51、下外杵用本圧縮ロール70により、本格的に押圧成型するものである。(図1M) 尚、好ましくはないが、前記、第一外層OP1と核NPの仮成型品と第二外層OP2用粉粒体の予備圧縮部を省略して、この本圧縮部のみとすることも可能である。

次に、残留粉粒体除去部(21, 22 図9)は、第一外層OP1もし

くは核NP用粉粒体の仮圧縮部位、もしくはその直後の部位に設置されている。図1に示すように、仮圧縮工程もしくはその直後において、下外杵5Bの最先端面と回転盤1とが同一平面となるよう下外杵5Bを保持し、好ましくは、下外杵5B内部の空間に上中心杵4Aが挿入された状態で、下外杵上端面7B上に残った第一外層OP1用粉粒体57Aまたは核NP用粉粒体57Bを、圧空噴射と吸引等により除去するものである。

詳述すれば、図1に示す下外杵5Bの上端面7Bは、図13に示す完成品の円周上の縁76(斜角)に相当し、当該部位に残留粉粒体57(57A, 57B)が残る。該残留粉粒体57は、回転盤1に設けたオープンフィードシュュー及び攪拌フィードシュューの擦切板38、39で擦り切り除去することが不可能であり、残留粉粒体を除去しない場合、第一外層OP1用粉粒体と核NP用粉粒体のコンタミネーション、及び、核NP用粉粒体と第二外層OP2用粉粒体のコンタミネーションが危惧される。そのために、この場合は仮圧縮の工程の後に、回転盤1上に具備した、第一残留粉粒体除去部21及び第二残留粉粒体除去部22により、残留粉粒体57(57A, 57B)を除去するものである(図1D, H)。残留粉粒体除去機構は、例えば図12に示すように、回転盤1上に臼及び杵を挟み込む形で回転盤回転方向に平行に配し、臼表面に四方から圧空を噴射する圧空噴射ノズル60と、残留粉粒体を吸引する吸引孔59を配した吸引ボックス58、61とを配したものである。圧空噴射ノズル60は、杵臼に対して四方から噴射し、更に臼面に近い吸引孔59により残留粉粒体を吸引するため、残留粉粒体が外部に飛び散ることがなく、残留粉粒体57を確実に除去することが可能となる。当該残留粉粒体除去装置を本発明の残留粉粒体除去装置とする。尚、この残留粉粒体除去

部は、場合によっては省略されることもある。特に、表面が平らな成型品を作成する場合は、外杵の表面も平らであるので、残留粉粒体除去部は不要である。

最終的に成型された成型品は、成型機外に排出するため製品取出部（23 図 9）に送られる。製品取出部は、下中心杵5A及び下外杵5Bの上昇により製品をせり上がらせ、シュート72に導くスクレッパー71を用いて、製品を取り出すよう配したものである。

詳述すれば、上中心杵4Aと上外杵4Bを、上中心杵上昇カム62と上外杵上昇カム63により上がり傾斜面に沿わせながら上昇させることにより、その杵先を臼3から抜き取り、さらに、下中心杵押上レール66と下外杵押上レール65を用いて、下中心杵5Aと下外杵5Bを上方に押し上げ、臼3内の成型品64を完全に臼3外に押出すものである。尚、ここで、成型品を取り出しやすくするために、下外杵5B先端面を回転盤面と同一水準となるよう保持し、下中心杵5Aをそれよりも少し上方に押し上げるのが好ましい（図1N）。押出された成型品64は、回転盤1外に排出するため、スクレッパー71を用いてかき取り、その後シュート72に導くことによって製品を取り出すよう配したものである。

図10に示す本発明の装置において、中心杵、外杵を動かす手段とは、軌道（下外杵軌道36、下中心杵軌道35、上外杵軌道56、上中心杵軌道52）、低下器（第一中心杵低下器30、第二中心杵低下器31、第三中心杵低下器32、下外杵用低下器33）、上昇カム（上中心杵上昇カム62、上外杵上昇カム63）、降下カム（上中心杵降下カム41, 42, 43、上外杵降下カム53, 54, 55）、押し上げレール（下中心杵押上レール66、下外杵押上レール65）及び、上下摺動調節ロール（下外杵上下摺動調節ロール73、上外杵上下摺動調節ロー

ル74)、中心杵底部37、ベアリング77を指す。また、中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段とは、圧縮ロール(上仮圧縮ロール44,46、下仮圧縮ロール45,47、上中心杵用予備圧縮ロール48、上外杵用予備圧縮ロール67、下中心杵用予備圧縮ロール49、下外杵用予備圧縮ロール68、上中心杵用本圧縮ロール50、上外杵用本圧縮ロール69、下中心杵用本圧縮ロール51、下外杵用本圧縮ロール70)及び、図6における、外杵圧縮ヘッド78、中心杵圧縮ヘッド79を指す。尚、これらは、装置本体だけでなく、杵側の要因も含んでいる。

10 中心杵、外杵を動かす手段、もしくは、中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段には、杵のところでも説明したように、図10に示すような、外杵の動きを上下摺動調節ロールと軌道にて制御し、中心杵の動きを中心杵底部と軌道にて制御する方法(図6の杵に対応)以外にも、その逆として、図11に示すような、中心杵の動きを上下摺動調節ロールと軌道にて制御し、外杵の動きを杵底部と軌道にて制御する方法も考えられる。後者の方法は、既述ではあるが、図7に示すように、外杵本体に開口部を設ける必要があるため、粉粒体の混入による軋みなどのトラブルに対する懸念があり、前者の方法が好ましいと考えられる。

20 尚、図11は、図10と同様に、本発明の核を有する成型品の製造方法の第1例(図1)に対応しているが、杵の動きを図10とは逆に制御している関係から、名称の異なる部位が生じるが、基本的な作動メカニズムは図10と同じであるため、符号、名称等の説明は省略する。図11の符号は、逆制御の関係で図10と
25 名称が異なる部位については、図10の対応部分の符号にCを付けている。

本発明の核を有する成型品の製造装置で複数の核を有する成型品を作成する場合は、核及び、核と核を隔てる外層部の数に応じて、同一回転盤上に、核又は外層の供給から成型を行う部位を、場合によっては、残留粉粒体除去部とともに増設することになる。

5 即ち、図 9 の回転盤上においては、核の供給から成型を行う部位を、残留粉粒体除去部とともに、必要な数だけ増設することになる。

前記本発明の核を有する成型品の製造方法の第 2 例（図 3）において使用する装置は、第 1 例において使用する詳述の装置と、
10 基本的に同様の装置である。相違点は、杵の動きや圧縮操作の違いに対応して、当然にして杵を動かす手段、圧縮手段等が異なること、残留粉粒体除去部が 1 カ所のみとなることである。また、前記本発明の核を有する成型品の製造方法の第 3 例において使用する装置も、第 1 例、第 2 例に準じて、作成することができる。

15 これまで、本発明の有核成型品の製造方法、及び、そのための装置について説明したが、ここから、主として、本発明の有核成型品の製造方法又は製造装置により製造される具体的な成型品について説明する。

本発明における成型性とは、硬度、摩損性等で示すことが可能
20 であるが、ここでは、硬度が 3 k g 以下となる場合、もしくは、摩損度が 1 0 0 回転で 1 % 以上のものを成型性が低いと定義し、成型性が低い成型品を不完全成型品とする。

また、「摩損性」とは、通常医薬品製剤の技術分野で用いられる意味、すなわち成型された錠剤が、運搬中に受ける振動や衝撃、
25 あるいは次工程であるコーティング工程に耐えうるかどうかを推察するため、回転ドラムを用いた摩損度試験機による錠剤重量

の減少量で評価される対象を示す。具体的には、日本薬局方第13改正第2追補（USP24 General/information <1216> TABLET FRIABILITYと同様）の参考情報「錠剤の摩損度試験法」に従い、電動機付きドラムの回転数を、1分間に24～26回転するように調節し、一定累積回転数前後の錠剤重量を測定し、その開始時錠剤重量に対する減少量の百分率を計算したものを摩損度としている。尚、本発明においては、適宜、回転ドラムの累積回転数を変えて摩損度を測定している。

また、硬度とは、錠剤の硬さを評価する1つの指標である。錠剤硬度を測る試験法としては、超音波により動的弾性率を測定する非破壊試験法と、圧縮破壊試験、引張り試験、衝撃試験などの破壊試験法がある。医薬や食品分野では、通例破壊試験法である圧縮破壊試験法が用いられることが多い。本明細書における「硬度」は圧縮破壊試験法による硬度を示す。圧縮破壊試験法は、錠剤直径の両サイドより荷重をかけ、錠剤が破断するまでの圧力を測定するものである。即ち、錠剤破断面における結合力から錠剤の成型性を表す方法である。

更に、本明細書においては、医薬品における活性成分（有効成分、主成分）と、食品における主成分とを含めて「主成分」と表現し、主成分以外の成分、即ち、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤等、通常製剤技術分野で常用される種々の添加剤をまとめて「賦形剤等」と表現する。

本発明の有核成型品は、内核とその外側に外層を有し、一体成型されていることを特徴とする有核成型品である。ここで、一体成型とは、1組の杵及び臼のみを用いて、一連の工程により圧縮成型することである。従来の有核成型品は、あらかじめ別の成型

機にて核を成型し、それを有核成型機の成型工程の途中に供給することにより製造していたため、それに対比する意味合いを持つ。

本発明の有核成型品においては、成型性に乏しい成分と成型性の高い成分を偏在させることができ、即ち、内核を不完全成型物とし、外層のみで成型性を維持する成型品とすることができる。

ここで不完全成型物とは、前記定義に示すように、硬度が 3 k g 以下の成型品、もしくは、摩損度が 1 0 0 回転で 1 % 以上の成型品である。本発明の有核成型品においては、内核の成型性を更に下げる事が可能であり、内核を、硬度が 2 k g 以下の成型品、もしくは、摩損度が 2 5 回転で 1 % 以上の成型品とすることができる。また更に内核の成型性を下げ、内核を、硬度が 1 k g 以下の成型品、もしくは、摩損度が 2 5 回転で 5 % 以上の成型品とすることもできる。外層の成型性は、成型品全体の成型性に他ならないが、硬度が 3 k g 以上かつ、摩損度が 1 0 0 回転で 1 % 以下であれば、成型性に問題はない。

例えば、医薬品分野や食品分野においては、通常、その主成分は成型性に乏しい場合が多く、本発明の有核成型品においては、内核に成型性の乏しい主成分の大半を含有させ、外層には、成型性の高い賦形剤等主成分以外の成分の大半を含有させることができる。即ち、内核が、主成分を 8 0 % 以上、賦形剤等を 2 0 % 以下含み、外層が、主成分を 2 0 % 以下、賦形剤等を 8 0 % 以上含むような形態にすることもできる。

また、内核に主成分の全量を含有させた上で、前記のように、内核の賦形剤等の含有量を 2 0 % 以下又は 1 0 % 以下とし、外層を成型性の高い賦形剤等主成分以外の成分のみから構成することもできる。更に、内核が成型性の乏しい主成分のみ、又は、主

成分と滑沢剤（滑沢剤としての効果を期待できる賦形剤を含む）、若しくは主成分と凝集防止剤（凝集防止剤としての効果を期待できる賦形剤を含む）、或いは、主成分と滑沢剤と凝集防止剤からなるような形態、即ち、成型性を高めるための賦形剤等を含まず、
5 実質的に主成分のみとみなされるような形態にすることもできる。これにより、活性成分の崩壊性又は溶解性の改善も可能である。

本発明の有核成型品は、一体成型で製造されるため、従来の有核成型品のような核の位置のずれがなく、外層を極めて薄くすることが可能であり、成型品個体間のばらつきもないため、特に外
10 周層の厚さをすべての部分において 1 mm 以下、更に、0.9 mm 以下とすることができ、しかも、そのような成型品を大量生産することが可能である。即ち、本発明の有核成型品の一態様は、多数の集合体として捉えた場合にその有用性がより明確となり、
15 外周層の厚さがすべての部分において 1 mm 以下、又は、0.9 mm 以下である有核成型品の集合体とも表現される。この外層の薄層化も、成型品の小型化に貢献している。ここで、外周層とは、中心杵と臼の隙間（外杵先端部の厚み）によって決まる部分であり、成型品直径面（加圧方向と垂直な面）に対して垂直な面で構成される成型品の側面部分における外層部分と定義する（図 13
20 の 80）。成型品外層の上下部分の厚みは、従来技術においても、供給する粉粒体の量で調節可能であるため、ここではあえて、成型品の厚みを外周層の厚みとすることで、本発明の優位性を示している。

25 尚、本明細書で、集合体とは、大量生産により製造された多数の成型品という意味合いをもち、具体的には、例えば、100 個

以上であり、場合によって、1000個以上、もしくは10000個以上とすることもできる。

以下に、本発明の有核成型品を医薬品や食品の分野に用いる場合について、更に詳細に述べる。

- 5 本発明の有核成型品の形状は、握み易い、または、燕下容易であればよく、その形状は特に限定されないが、医薬品においては、円形もしくは楕円形の製剤とするのが好ましい。

- 10 本発明の有核成型品の大きさは、燕下に困難を伴わない程度であればよく、個体差があるので一様ではないが、例えば、円形錠であれば13mmφ以下であればよく、4mm～13mmφ、好ましくは5mm～11mmφになるよう設計すればよい。ただし、咀嚼可能な成型品とする場合の形状や大きさは、口腔内に挿入可能で、咀嚼に困難を伴わない程度であればよく、例えば、円形錠
15 であれば25mmφ以下程度であればよく、4mm～25mmφ、好ましくは6mm～16mmφになるよう設計すればよい。

- 内核の大きさは、成型品全体の大型化を防止するためには、できるだけ小さくすることが好ましいが、核を成型する工程を円滑に行うためには、小さすぎるのも好ましくない。結局、円形錠であれば、内核は2mm～11mmφであればよく、好ましくは3
20 mm～9mmφになるよう設計すればよい。ただし、咀嚼可能な成型品とする場合の内核は、例えば、円形錠であれば23mmφ以下であればよく、2mm～23mmφ、好ましくは4mm～14mmφになるよう設計すればよい。

- 内核の形状は、中心杵の形状に依存するものであるが、前記有
25 核成型品の形状に準ずる。

 圧縮被覆層の厚さは、内核の大きさに応じて、摩損性が低く、

かつ成型品の形状が圧縮被覆層により保持できる厚さに設定すればよく、通常、1 mm ~ 2.5 mm であるが、本一体成型法では、1 mm 以下、更に 0.9 mm 以下とすることも可能である。

5 ただし、咀嚼可能な成型品とする場合は、必要以上に硬度を上げない方がよい。ため、摩損性が低く成型品形状が保持できる範囲で、できるだけ薄い圧縮被覆層とするのが好ましい。

10 圧縮被覆層の成分としては、有核成型品の形状が保持できる経口摂取可能な成分を選択すればよい。特に限定されないが、圧縮成型性の良い成分を1つもしくは2つ以上組み合わせて配合すればよい。圧縮成型性の良い成分としては、結晶セルロース、乳糖、ソルビトール、マルチトール、粉末還元麦芽糖水飴、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、パーフィラー 101 等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、 α 化デンプン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アラビアゴム、プルラン等の結合剤が挙げられる。中でも、結晶セルロースやソルビトールが好ましい。

20 本発明の有核成型品の圧縮被覆層、および内核には、前記載と一部重複するが、所望により、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤等（これらをまとめて賦形剤等と定義済）、通常製剤技術分野で常用される種々の添加剤を配合してもよい。その添加量は、製剤技術分野で常用されている知見に基づく範囲で、問題なく使用することができる。ただし、医薬品と食品では使用できる成分は異なる。

賦形剤、結合剤としては、前記圧縮成型性の良い成分のところで記載したもの等がある。崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、滑沢剤、凝集防止剤としては、ステアリン酸マグネシウム、シヨ糖脂肪酸エステル、含水二酸化ケイ素等が挙げられる。

本発明の有核成型品に含有せしめる医薬活性成分としては、経口投与可能な薬物であれば特に限定されないが、係る薬物としては、例えば中枢神経系薬物、循環器系薬物、呼吸器系薬物、消化器系薬物、抗生物質及び化学療法剤、代謝系薬物、ビタミン系薬物、制酸剤等が挙げられる。これらの薬物は1種または2種以上で利用できる。これらの医薬活性成分は、成型性の乏しいものが多く、通常、単独で成型することはない。

本発明の有核成型品に含有せしめる機能性食品成分としては、経口投与可能な食品成分であれば特に限定されない。係る機能性食品成分としては、体調調節リズムの調節に係わる成分、生体防御に係わる成分、疾病の予防に係わる成分、病気の回復に係わる成分、老化抑制に係わる成分等が挙げられる。これらの機能性食品は1種または2種以上で利用できる。

本発明の有核成型品に含有せしめる一般食品成分としては、経口投与可能な食品原料であれば特に限定されない。係る食品としては、菓子類や調味料類が挙げられる。

前記、医薬品活性成分、機能性食品成分、一般食品成分（これらをまとめて主成分と定義済）は、本発明の有核成型品においては、主として内核に含有させるが、必要に応じて、その一部を外層である圧縮被覆層に含有させることもできる。当該主成分の内

核処方成分量に対する配合量は、使用する医薬品及び機能性食品の活性成分の有効投与量に応じて決定すればよい。これは、一般食品成分についても同様であり特に限定されないが、内核質量に対して30～100質量%程度の範囲で設定することができ、とりわけ60～100質量%とするのが好ましい。

尚、内核、圧縮被覆層に含有させる成分は、そのまま使用することができるが、一旦常法により造粒して造粒粒状物を調製し、必要に応じて整粒して使用することもできる。また、造粒粒状物は、医薬品活性成分、機能性食品成分、あるいは一般食品成分を、不活性な担体上に結合剤とともにコーティングして調製することもできる。

次に、本発明品を電子部品関連分野、農薬分野、サニタリー製品分野を初めとするその他の分野に用いる場合について、簡単に述べる。

この場合、有核成型品の大きさと形状、及び、内核の大きさと形状については、医薬品や食品と異なり、口腔内に挿入可能とする制限がないため、特に限定されず、杵の形状の許す範囲において、成型品の機能、目的に合ったものとすればよい。圧縮被覆層の厚さについても、成型性を維持できる範囲において上記同様である。内核成分についても、上記同様、特に限定されず、成型品の機能、目的に合ったものとすればよい。

以下、実施例をもって本発明に係る有核成型品を具体的に説明する。

試験例 1

25 [製造例 1]

内径8.5 mm ϕ 、外径10.0 mm ϕ の2重構造を持ち、押圧

可能な平型フチ角の上下杵それぞれの杵表面に、少量のステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)を塗布し、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心杵上の空間に結晶セルロース 15 m g (旭化成社製:アビセルPH-101)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれ先の結晶セルロース仮成型品上の空間にアスコルビン酸 3 0 0 m g (メルクジャパン社製:L-アスコルビン酸結晶)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、成型品が維持できる程度に、手動にて仮圧縮した。更に、下杵を低下させた状態で、臼内の、結晶セルロースとアスコルビン酸からなる成型品上及びその回りの空間に、残りの結晶セルロース 6 0 m g (旭化成社製:アビセルPH-101)を供給して、アスコルビン酸仮成型品が結晶セルロースで完全に包含された状態とし、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(島津製作所社製:SSP-10A)を用いて、約 1.4 トンの圧縮圧で打錠した。錠剤重量は 1 錠 3 7 5 m g、錠剤厚みは 3.4 0 m m、外周層の厚みは 0.7 5 m m であった。

[比較製造例 1]

アスコルビン酸 3 7 5 m g (同上)を秤量し、臼内に充填した後、上下それぞれの杵表面に少量のステアリン酸マグネシウム(同上)を塗布した 1 0.0 m m ϕ の平型フチ角の杵を用いて、ロータリ式打錠機(畑鐵工所社製:HT-AP18SS II)にて、杵当たり約 1.4 トンの圧縮圧で手回しにて打錠した。錠剤重量は 1 錠 3 7 2 m g、厚みは 3.4 0 m m であった。

[比較製造例 2]

アスコルビン酸 150 g (同上) と結晶セルロース 3.7.5 g (同上) とを、マイクロ V 型混合機 (筒井理化学機器社製) で 100 回転させ混合した。混合物を 375 mg 秤量し、臼内に充填した後、上下それぞれの杵表面に少量のステアリン酸マグネシウム (同上) を塗布した 10.0 mm ϕ の平型フチ角の杵を用いて、ロータリ式打錠機 (同上) にて、杵当たり約 1.4 トンの圧縮圧で手回しにて打錠した。錠剤重量は 1 錠 374 mg、厚みは 3.41 mm であった。

[摩損性の評価 1]

10 製造例及び比較製造例の錠剤の摩損性評価は、日本薬局方第 13 改正第 2 追補の参考情報 錠剤の摩損度試験法 (USP24 General/information <1216> TABLET FRIABILITY と同様) に従った電動機付きドラム (ELECTROLAB:EF1-W) を用いて実施した。また、錠剤硬度は、破壊強度測定装置 (富山化学社製) を用いて測定した。

15 結果を表 1 に示す。

【表 1】

検体	ドラム累積回転数					錠剤硬度 (kg)
	25	100	250	375	500	
製造例 1	0.00	0.03	0.05	0.05	0.08	3.8
比較製造例 1	9.28	□	□	□	□	0.7
比較製造例 2	0.05	0.91	4.09	5.89	7.91	3.9

※カラム内の数値は摩損度を示す。単位はパーセント。

※「□」は測定不能を示す。

表 1 から、ドラム累積回転数が 25 回転を超えると、比較製造例 1 のアスコルビン酸処方の錠剤は崩壊し摩損度が測定不能となり、アスコルビン酸が極めて成型性の乏しい成分であることがわかる。製造例 1 の内核部分も、同様に、極めて成型性が低いこ

とが推測される。錠剤硬度においても同様の傾向を認めた。

製造例 1 と比較製造例 2 は、成型性の極めて乏しいアスコルビン酸を同量含有し、かつ賦形剤成分も同量同一成分であるにもかかわらず、摩損度の結果は大きく異なった。製造例 1 は、ドラムを 500 回転した後も、摩損性をほとんど認めないのに対し、比較製造例 2 では、錠剤重量の約 8 パーセントが摩損する結果となった。以上の結果から、耐摩損性に劣る、成型性の乏しい成分を成型する場合において、製造例 1 のような有核成型品であれば、摩損性を大幅に改善できることがわかった。

試験例 2

試験例 1 の結果から、製造例 1 の錠剤が耐摩損性に優れることがわかった。そこで、従来の普通錠の製造方法(比較製造例 2 に相当)にて、錠剤重量を同一とした場合に、製造例 1 と同等の摩損度となるような、アスコルビン酸と結晶セルロースの配合比率について評価した。

[比較製造例 3]

アスコルビン酸 131.5 g (メルクジャパン社製:L-アスコルビン酸結晶)と結晶セルロース 56 g (旭化成社製:アビセルPH-101)とを、ミクロV型混合機(筒井理化学機器社製)で100回転させ混合した。混合物を375 mg 秤量し臼内に充填した後、上下それぞれの杵表面に少量のステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)を塗布した10.0 mm ϕ の平型フチ角の杵を用いて、ロータリ式打錠機(畑鐵工所社製:HT-AP18SS II)にて、杵当たり約1.4 トンの圧縮圧で手回しにて打錠した。錠剤重量は1錠374 mg であった。

[比較製造例 4]

アスコルビン酸 112.5 g (同上) と結晶セルロース 75 g (同上) とを、マイクロ V 型混合機 (同上) で 100 回転させ混合した。混合物を 375 mg 秤量し臼内に充填した後、上下それぞれの杵表面に少量のステアリン酸マグネシウム (同上) を塗布した
5 10.0 mm ϕ の平型フチ角の杵を用いて、ロータリ式打錠機 (同上) にて、杵当たり約 1.4 トンの圧縮圧で手回しにて打錠した。錠剤重量は 1 錠 375 mg であった。

[比較製造例 5]

アスコルビン酸 93.7 g (同上) と結晶セルロース 93.8 g (同上) とを、マイクロ V 型混合機 (同上) で 100 回転させ混合した。混合物を 375 mg 秤量し臼内に充填した後、上下それぞれの杵表面に少量のステアリン酸マグネシウム (同上) を塗布した
10 10.0 mm ϕ の平型フチ角の杵を用いて、ロータリ式打錠機 (同上) にて、杵当たり約 1.4 トンの圧縮圧で手回しにて打錠した。
15 錠剤重量は 1 錠 375 mg であった。

[摩損性の評価 2]

摩損性の評価は、先の摩損性の評価 1 に準じて実施した。結果を表 2 に示す。

(以下余白)

【表 2】

検体	ドラム累積回転数					錠剤硬度 (kg)
	25	100	250	375	500	
比較製造例 2 80:20	0.05	0.91	4.09	5.89	7.91	3.9
比較製造例 3 70:30	0.08	0.24	0.62	1.56	2.74	6.9
比較製造例 4 60:40	0.00	0.05	0.16	0.21	0.32	11.5
比較製造例 5 50:50	0.00	0.05	0.03	0.05	0.05	16.5
製造例 1 80:20	0.00	0.03	0.05	0.05	0.08	3.8

※カラム内の数値は摩損度を示す。単位はパーセント。

※検体名下の比率は、アスコルビン酸：結晶セルロースの配合比率を示す。

表 2 から、従来製造方法（比較製造例 2 ～ 5）により、同一錠剤重量で製造例 1 と同等の耐摩損性を得るには、成型性の乏しいアスコルビン酸と成型性を付加する結晶セルロースの配合比率を 50:50 にする必要があることがわかった。つまり、従来型の錠剤では、摩損性の問題から、アスコルビン酸の含有率を減らさざるを得ないのに対し、本発明の錠剤（製造例 1）では、同一錠剤重量で同一の耐摩損性とする場合、約 1.6 倍のアスコルビン酸を含むことが可能であることが判明した。これらの結果から、本発明の有核錠では、アスコルビン酸量を同一とした場合には、錠剤重量を小さく小型化することが可能であることがわかる。

また、耐摩損性がほぼ同等である製造例 1 と比較製造例 5 の錠剤硬度の比較から、本発明の錠剤（製造例 1）では、耐摩損性には優れているものの、硬度が必要以上に高くなることなく、咀嚼性のよい有核成型品とすることが可能であることも明らかとなった。

試験例 3

試験例 1 の結果から、比較製造例 1 の錠剤は成型性が低く、摩
損性が高いことが判明した。そこで、従来の有核錠の製造方法に
て、成型性の乏しい核錠による有核錠製造の可否を評価した(比
較製造例 6)。尚、比較製造例 1 の錠剤形状では有核打錠機(畑鐵
工所社製:HT-AP33-C)の核供給機構が比較製造例 1 の形状に対応
できないため(臼内への核錠供給が困難)、核錠の形状を 6.5 mm
φ 普通 R に変更し、処方は比較製造例 1 と同じアスコルビン酸
とした。

[比較製造例 6]

10 . アスコルビン酸 748 g (メルクジャパン社製:L-アスコルビ
ン酸結晶)とステアリン酸マグネシウム 2 g (太平化学産業社
製)とを、小型 V 型混合機(筒井理化学機器社製)で 100 回転さ
せ混合した。混合末を 6.5 mm φ の普通 R の杵を用いて、ロー
タリ式打錠機(畑鐵工所社製:HT-AP18SS II)にて杵当たり約 0.7
15 トンの圧縮圧で打錠した。出来上がった核錠は、重量が 1 錠 10
1 mg、硬度は 0.3 kg であった。当該核錠は、ハンドリング
時錠剤が崩れるものもあり、摩損度の測定は不可能であった。よ
って、核錠供給経路、臼内への核錠供給テーブル上での核錠の摩
損もしくは崩壊が懸念されたため、従来法での有核打錠は不可能
20 と判断した。

[結果]

従来の有核錠の製造方法では、成型性の乏しい核錠とする場合、
その供給経路における核錠の摩損もしくは崩壊が問題となり、有
核錠の製造はできなかった。

25 試験例 4

試験例 3 では、実質的にアスコルビン酸のみを核とした場合、

核の成型性不足により、従来型有核打錠機(畑鐵工所社製:HT-AP 33-C)では打錠不可能であることがわかった。そこで、核錠成分をタウリンにして同様の検討を実施した。

[製造例 2]

- 5 内径 8.5 mm ϕ 、外径 10.0 mm ϕ の 2 重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵それぞれの杵表面に、少量のステアリン酸マグネシウム(太平化学産業社製)を塗布し、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心杵上の空間に結晶セルロース 30 mg (旭化成社製:アビセル PH-101)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれ先の結晶セルロース仮成型品上の空間に
- 10 タウリン 300 mg (岩城製薬社製:タウリン「イワキ」アミノエチルスルホン酸)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、成型品が維持できる程度に、手動にて仮圧縮した。更に、下杵を低下させた状態で、臼内の、結晶セルロースとタウリンからなる仮成型品上及びその回りの空間に残りの結晶セルロース 70 mg (同上)を供給して、タウリン仮成型品が結晶セルロースで完全に包含された状態とし、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(島津製作所社製:SSP-10A)を用いて、約 1.4 トンの圧縮圧で打錠した。
- 15 錠剤重量は 1 錠 393 mg、錠剤厚みは 3.92 mm、外周層厚みは 0.75 mm であった。
- 20

[比較製造例 7]

- 25 タウリン 300 mg (同上)を秤量し、臼内に充填した後、上下それぞれの杵表面に少量のステアリン酸マグネシウム(同上)を

塗布した 8.5 mm ϕ の平型フチ角の杵を用いて、ロータリ式打錠機（畑鐵工所社製：HT-AP18SSⅡ）にて杵当たり約 1.5 トンの圧縮圧で手回しにて打錠した。出来上がった核錠の重量は 1 錠 299 mg、厚みは 3.78 mm であった。

5 [摩損性の評価3]

表 3 から、ドラム累積回転数が 25 回転に達するまでに、比較製造例 7 のタウリン処方錠剤は完全に割錠崩壊し、摩損度が測定不能となり、タウリンが極めて成型性の乏しい成分であることがわかった。錠剤硬度においても同様の傾向を認めた。これらの結果から、従来型有核打錠では、核の成型性不良から、実質的にタウリンのみからなる核を供給することは不可能であることがわかった。

それに対して、製造例 2 の本発明の有核錠は、核部分が、実質的に、成型性の著しく乏しい比較製造例 7 と同量のタウリンのみからなるにもかかわらず、耐摩損性に優れる有核錠であることがわかった。

【表 3】

検体	ドラム累積回転数					錠剤硬度 (kg)
	25	100	250	375	500	
製造例 2	0.00	0.25	0.51	0.76	0.76	4.1
比較製造例 7	□	□	□	□	□	0.7

※カラム内の数値は摩損度を示す。単位はパーセント。

※「□」は測定不能を示す。

次に、本発明の有核成型品のうち、複数核有核成型品について説明する。

20 本発明の複数核有核成型品は、外層とその内部の複数個の核を有し、一体成型されていることを特徴とする複数核有核成型品で

ある。その特徴の一つは、複数個の核が成型品加圧面に対して垂直方向に配置されている。ここで、成型品加圧面とは、圧縮成型する場合に、杵で加圧する方向とは垂直の面で、圧力を受けると想定される面である。成型品加圧面に対して垂直方向とは、成型品加圧方向と同義である。

複数核とは2核以上を指し、通常は、2個～数個の核であるが、核の成型工程（外層核繰り返し成型工程）を繰り返すだけで、更に多核化することが可能である。核の存在形態は、2個以上の核が連続して存在する形態だけでなく、核と核とが外層成分により分けられた形態とすることもでき、更に、同一成分複数核、異成分複数核とすることもできる。これにより、例えば、医薬品分野において、相互作用が懸念される2種以上の成分を別々の核に分離することもできる。

本発明の複数核有核成型品の更なる特徴は、複数個の核の位置が統一され、特定の位置に配置されていることである。従来製法では、複数核有核成型品を作成することはできても、その核の位置は個体によりまちまちで、複数個の核の位置が統一され、特定の位置に配置された複数核有核成型品を大量生産することはできなかった。よって、本発明の複数核有核成型品は、多数の集合体として捉えた場合にその有用性がより明確となり、核の位置が統一され特定の位置に配置されていることを特徴とする、複数核有核成型品集合体と表現することができる。

このように、本発明の複数核有核成型品においては、決まった位置に複数の核が配置されるため、限界まで外層を薄くすることが可能であり、成型品の更なる小型化が可能である。

尚、本発明の複数核有核成型品についても、既述の本発明の有

核成型品についての説明をそのまま当てはめることができる。

次に、本発明の有核成型品の中でも、更に具体的に、マイクロカプセルや被膜顆粒等を含有する成型品について説明する。なお本明細書では、マイクロカプセルや被膜顆粒等、成型性がなく、
5 脆性が高く、更に粒子が破壊されることにより、その特性、特徴あるいは機能を失う粒子群を総称して、マイクロカプセル様顆粒と定義する。即ち、マイクロカプセル様顆粒とは、マイクロカプセル、シームレスカプセル、ミニソフトカプセル、マイクロスフィア等の広義のマイクロカプセル、及び、高分子被膜顆粒、ワックス被膜顆粒、糖衣被膜顆粒等、各種被膜顆粒を含む。更には、
10 酵素含有顆粒等、高圧打錠にて失活する恐れのある、粒状粒子が1つの機能単位として成立しうる顆粒をも含むものである。前記各種被膜顆粒は、粒状粒子にコーティング被膜を施した顆粒、粒状粒子内に核が存在する顆粒、粒状粒子内に核が存在する顆粒に
15 コーティング被膜を施した顆粒等であり、徐放性、腸溶性、易溶性、耐熱性、耐光性、あるいは安定性や苦味改善等を目的とした被膜顆粒である。

本分野に用いられるマイクロカプセル様顆粒は、通常、3 mm 径以下のサイズを有するものが多く、好ましくは2 mm 径以下、
20 さらに好ましくは1 mm 径以下である。なお、機能単位として設立しうる顆粒径であれば、その下限は特に限定されない。

本発明の有核成型品の一態様は、マイクロカプセル様顆粒を含む内核と、その外側に圧縮被覆層である外層を有していることを特徴とする有核成型品である。ここで、マイクロカプセル様顆粒
25 は、多数の集合体の状態で含有されている。また、外層は、マイクロカプセル様顆粒を含まない、主として成型性に優れた成分を

使用することが好ましく、即ち、内核に、マイクロカプセル様顆粒の全量を含めることが好ましい。外層に少量のマイクロカプセル様顆粒を含有させることは可能であるが、含量均一性の観点からは、好ましいものではない。

5 上記本発明のマイクロカプセル様顆粒含有成型品においては、成型性の乏しいマイクロカプセル様顆粒を内核に偏在させ、外層を成型性に優れた成分から構成すること、及び、内核のマイクロカプセル様顆粒中に成型性に優れた成分を挟み込むことにより、
10 マイクロカプセル様顆粒を成型品中に多量に含ませること、成型品の成型性、摩損性を大幅に改善することに成功し、日本薬局方規定の摩損度試験法（USP24 General/information <1216> TABLET FRIABILITYと同様）に準じた成型品の摩損度を1%未満とすることも容易である。同時に、成型品中の賦形剤等の添加量を極力減らして、成型品を小さくすることを可能とした。また、本発明
15 のマイクロカプセル様顆粒含有有核成型品は、核が特定の位置に存在し、ずれることがないため、外層を極力薄くすることが可能で、このことも成型品の小型化に貢献している。

 更に詳細に説明すると、本発明のマイクロカプセル様顆粒含有有核成型品においては、成型性は主として外層成分に依存するため、
20 成型性に優れた成分を主として外層に添加し、更に、内核のマイクロカプセル様顆粒中に成型性に優れた成分を挟み込む、即ち、内核部分にも成型性に優れた成分を別途添加することで、内核の成型性も確保している。ここで、内核部分における成型性に優れた成分の添加量は、成型性を維持する観点と、成型品の大型化を防止する観点から、核に含有するマイクロカプセル様顆粒に
25 対し、10～120質量%くらいが好ましいと考えられる。その

結果、低い打錠圧力でも、成型性、耐摩損性に優れた成型品とすることが可能となり、成型性を確保するために、マイクロカプセル様顆粒の造粒を実施する必要もない。これにより、造粒時や打錠時の、外部からのせん断力や圧力によるマイクロカプセル様顆粒被膜の破壊、あるいは顆粒そのものの破壊といった問題の回避が可能となった。

本発明で使用される成型性に優れた成分とは、特に限定されないが、低い打錠圧力で必要十分な成型性を得ることができる成分であればよく、それらの成分を単独あるいは組み合わせて配合してもよい。そのような成型性に優れた成分とは、前述のとおりである。

また、本発明のマイクロカプセル様顆粒含有成型品においては、前述のように、マイクロカプセル様顆粒供給工程において、賦形剤等とマイクロカプセル様顆粒を混合して臼内に導入する従来方法をとらず、マイクロカプセル様顆粒と賦形剤等成型性に優れた成分を別々に臼内に導入する方法を採用することが可能であるため、マイクロカプセル様顆粒と賦形剤等の分離偏析といった問題を回避することができる。よって、本発明のマイクロカプセル様顆粒含有有核成型品の一態様は、成型品間のマイクロカプセル様顆粒含量均一性に優れた有核成型品であり、個々の成型品中のマイクロカプセル様顆粒含量が均一であることを特徴とするマイクロカプセル様顆粒含有有核成型品の集合体と表現することができる。ここで、均一であるとは、第13改正日本薬局方一般試験法 含量均一性試験法に適合することを意味する。

本発明のマイクロカプセル様顆粒含有成型品の大きさ、形状は、杵の製造が可能な範囲であれば、特に制限されず、その用途に応

じて、前述の有核成型品の説明に準じて作成すればよい。内核の
大きさ形状も同様であるが、成型性を維持するという観点からは、
成型品全体に対して内核を大きくし過ぎること、即ち、外層を薄
くし過ぎることは、好ましくない。外層の厚みは、成型性を維持
5 するためには、1 mm以上とするのが好ましい。

以下、マイクロカプセル様顆粒としてマイクロカプセル用い、
実施例を用いて具体的に説明する。なお、錠剤物性、マイクロカ
プセル含量、錠剤色差等の測定方法を下記に示す。

[摩損度(%)の測定方法]

10 製造例及び比較製造例の錠剤の摩損性評価は、日本薬局方第1
3改正第2追補の参考情報 錠剤の摩損度試験法 (USP24 Gener
al/information <1216> TABLET FRIABILITYと同様) に従った電
動機付きドラム (ELECTROLAB:EF1-W) を用いて実施した。ドラム回
転数が1分間に24~26回転になるように調節した上で、一定
15 累積回転数前後の錠剤重量を測定し、その開始時錠剤重量に対す
る減少量の百分率を計算し摩損度とした。

[マイクロカプセル含量(%)の測定方法]

マイクロカプセル含量の測定は、マイクロカプセル重量を測定
することにより算出した。最初に錠剤もしくは混合末を精密に量
り、錠剤もしくは混合末を48 Mesh篩上でエタノールにより篩過
20 しマイクロカプセルのみを分離した。さらに分離したマイクロカ
プセルを風乾した後精密に量り、マイクロカプセル重量を先に測
定した錠剤全体あるいは混合末で割り、百分率を計算することで
マイクロカプセル含量とした。

25 [錠剤の色差(ΔE)]

錠剤表裏の色差は色差計 (MINOLTA社製:CM3500d) により測定し

た。色差の計算方法は、 $L^*a^*b^*$ 表色系における座標 L^* 、 a^* 、 b^* の差である ΔL^* 、 Δa^* 、 Δb^* によって定義される試料間の差より算出し、色差 ($\Delta E^*a\ b$) とした。尚、以後 ($\Delta E^*a\ b$) は (ΔE) と略す。

5 [錠剤成型時のマイクロカプセル破壊有無の評価]

マイクロカプセルが破壊しているかどうかの判定は、ビタミンE含有マイクロカプセルを含む錠剤を成型し、その成型直後、ビタミンE (トコフェロール) が染み出して、錠剤表面が着色しているか否かを目視観察することにより行った。

10 試験例 5

マイクロカプセルを賦形剤で層状にサンドイッチした有核錠型の本発明品である製造例 1 M と、マイクロカプセルと賦形剤を物理混合して打錠した比較製造例 1 M、マイクロカプセルを賦形剤で層状にサンドイッチした比較製造例 2 M、マイクロカプセルを賦形剤で層状にサンドイッチすること無く有核錠型の錠剤とした比較製造例 3 M について、摩損度を指標にして錠剤の成型性を評価した。

[製造例 1 M]

内径 6.0 mm ϕ 、外径 8.0 mm ϕ の 2 重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵それぞれの杵表面に、少量のステアリン酸マグネシウム (太平化学産業社製) を塗布し、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心杵上の空間に乳糖・結晶セルロース造粒品 30 mg (MEGGLE社製: Cellactose 80) を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれ先の乳糖・結晶セルロース仮

成型品上の空間にマイクロカプセル 30 mg (理研ビタミン社製: ビタミンE・Cビーズ) を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。更に、下外杵により囲まれ前工程までに成型された乳糖・

- 5 結晶セルロースとマイクロカプセルからなる仮成型品上の空間に、乳糖・結晶セルロース造粒品 50 mg を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。また更に、下外杵により囲まれ前工程までに作製された仮成型品上の空間に残りのマイクロカプセル 3.
- 10 0 mg を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、次工程において、スムーズな移行を可能とする成型性が維持できる程度に仮成型した。最後に、下杵を低下させた状態で、臼内の、前工程までに成型された仮成型品上及びその回りの空間に、残りの乳糖・結晶セルロース造粒品 60 mg (MEGGLE社製: Cellactose 80) を供給して、乳糖・結晶セルロースとマイクロカ
- 15 プセルの仮成型品が乳糖・結晶セルロース造粒品で完全に包含された状態とし、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機 (井内盛栄堂製: 3トン-ハイプレッシャー ジャッキ) を用いて、錠剤単位面積当たり 7.9 kg/mm^2 (杵
- 20 当たり約 400 kg) の圧縮圧で打錠した。錠剤重量は 1錠 197.1 mg、錠剤厚みは 3.54 mm であった。なお、錠剤表面にビタミンEの染み出しを認めず、マイクロカプセルの破壊が無い事を確認した。

[比較製造例 1 M]

- 25 マイクロカプセル 60 mg (同上) と乳糖・結晶セルロース造粒品 140 mg (同上) を秤量し、小型チャック袋に入れ手動にて混

合した後、全量を臼内に充填した。上下それぞれの杵表面に少量のステアリン酸マグネシウム(同上)を塗布した8mmφの平型フチ角の杵を用いて、油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、錠剤単位面積当たり7.9kg/mm²(杵当たり約400kg)の圧縮圧で打錠した。錠剤重量は1錠194.6mg、錠剤厚みは3.52mmであった。なお、錠剤表面にビタミンEの染み出しを認めず、マイクロカプセルの破壊が無い事を確認した。

[比較製造例2M]

外径8.0mmφの平型フチ角の上下杵それぞれの杵表面に、少量のステアリン酸マグネシウム(同上)を塗布し、下杵を低下させた状態で、乳糖・結晶セルロース造粒品50mg(同上)を供給し、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下杵を低下させた状態で、臼内の、先の乳糖・結晶セルロース仮成型品上の空間に、マイクロカプセル30mg(同上)を供給し、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。更に、臼内の、乳糖・結晶セルロースとマイクロカプセルからなる仮成型品上の空間に、乳糖・結晶セルロース造粒品40mgを供給し、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。また更に、臼内の、前工程までに成型された仮成型品上の空間に、残りのマイクロカプセル30mgを供給し、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。最後に、臼内の、それまでに成型された仮成型品上の空間に、残りの乳糖・結晶セルロース50mgを供給し、今度は油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、錠剤単位面積当たり7.9kg/mm²(杵当たり約40

0 kg)の圧縮圧で打錠した。錠剤重量は1錠195.4 mg、錠剤厚みは3.51 mmであった。なお、本錠剤は、錠剤取り出し時に、錠剤側面(円周面)のマイクロカプセル層に大きなクラックがあり、錠剤取り出し時、あるいは取り出した後に手で掴むと層状に崩壊した。

[比較製造例 3 M]

内径6.0 mm ϕ 、外径8.0 mm ϕ の2重構造を持ち、押圧可能な平型フチ角の上下杵それぞれの杵表面に、少量のステアリン酸マグネシウム(同上)を塗布し、下中心杵を低下させた状態で、
10 下中心杵上の下外杵により囲まれる空間に乳糖・結晶セルロース造粒品55 mg(同上)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、表面が平らとなる程度に手動にて仮圧縮した。次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれ先の乳糖・結晶セルロース仮成型品上の空間にマイクロカプセル6
15 0 mg(同上)を供給し、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動し、次工程において、スムーズな移行を可能とする成型性が維持できる程度に仮成型した。次に、下杵を低下させた状態で、臼内の、前工程までに成型された仮成型品上及びその回りの空間に、残りの乳糖・結晶セルロース造粒品85 mg(同上)を供給して、乳糖・結晶セルロースとマイクロカプセルの仮成型品が
20 乳糖・結晶セルロース造粒品で完全に包含された状態とし、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動し、今度は油圧式ハンドプレス機(同上)を用いて、錠剤単位面積当たり7.9 kg/mm²(杵当たり約400 kg)の圧縮圧で打錠した。錠剤重量は1錠198.8 mg、錠剤厚みは3.56 mmであった。なお、本錠剤は、錠剤取り出し時に、錠剤側面(円周面)に大きなクラックがあり、錠

剤取り出し時、あるいは取り出した後に手で掴むと層状に崩壊した。また、錠剤側面の一部に少量のマイクロカプセルが表在していた。

[摩損性の評価]

- 5 摩損性試験の結果は図4に示すが、製造例1M、比較製造例1M、比較製造例2M、比較製造例3Mは、成型性の極めて乏しいマイクロカプセルを同量含有し、かつ賦形剤成分も同量同一成分であり、さらには打錠時の圧縮圧力も同一であるにもかかわらず、摩損性は大きく異なった。製造例1は、ドラムを100回転した
- 10 後も、摩損性をほとんど認めないのに対し、比較製造例1Mでは、錠剤重量の約10パーセントが摩損する結果となった。さらには、比較製造例2M及び3Mでは製造直後に層状に崩壊することから、摩損性を評価することもできず、事実上、成型品とすることができなかった。

15 【表4】

検体	ドラム累積回転数			
	25	50	75	100
製造例1M	0.00%	0.10%	0.25%	0.51%
比較製造例1M	0.77%	2.62%	4.27%	10.02%
比較製造例2M	□	□	□	□
比較製造例3M	□	□	□	□

※カラム内の数値(パーセント)は摩損度を示す。

※「□」は測定不可を示す。

比較製造例1Mにおける摩損度増大の主たる原因は、錠剤表面のマイクロカプセルの剥離であり、比較製造例2で層状に崩壊した原因は、成型性の無いマイクロカプセルを層状に外周部分にまで存在させたことで当該部分がもろくなり、結果として成型品全

体の成型性を低下させたためと考えられる。また、比較製造例 3 Mで層状に崩壊した原因は、成型性のない多量のマイクロカプセルを、外層のみでは支えきれなかったためと考えられる。以上の結果から、成型性の乏しい多量のマイクロカプセルを成型する場合において、製造例 1 Mのような有核成型品であれば、摩損性を大幅に改善できることがわかった。

試験例 6

試験例 5 の結果から、製造例 1 Mの錠剤が耐摩損性に優れることがわかった。次に、従来の普通錠の製造方法にて、多量のマイクロカプセルを含有する製剤を製造し、錠剤中のマイクロカプセルの含量均一性及び外観について評価を実施した。

[比較製造例 4 M]

マイクロカプセル 150 g (同上)と乳糖・結晶セルロース造粒品 345 g (同上)とを小型 V 型混合機 (筒井理化学機器社製) にて 100 回転させ混合した。更に先の混合末にステアリン酸マグネシウム 5 g (同上)を加え、50 回転させ混合し、混合末を得た。V 型混合機内の混合末を下層 1 箇所、中層 2 箇所、上層 3 箇所サンプリングし、マイクロカプセル含量測定用混合末とした。

前記混合末を 6.0 mm ϕ の普通 R の杵を用いて、ロータリ式打錠機 (菊水製作所社製: VIRG0518SS II AZ) にて錠剤単位面積当たり 10.6 kg/mm² (杵当たり約 300 kg) の圧縮圧で連続打錠し、比較製造例 4 M の検体とした。尚、当該検体は、打錠開始時 (0 分)、10 分、20 分、30 分、打錠終了時 (40 分) と時間ごとに採取し、約 100 錠の検体を得た。錠剤の平均重量は約 78 mg、錠剤厚みは約 3.8 mm であった。なお、いずれの検体の錠剤表面にビタミン E の染み出しを認めず、マイクロカプセル

の破壊が無い事を確認した。

[含量均一性の評価]

前記マイクロカプセル含量測定方法に従い、含量均一性の評価を行った結果を表5に示す。表5から、多量のマイクロカプセルを含む処方を従来法により連続打錠した場合、錠剤中のマイクロカプセル含量が大きく変動することがわかった。即ち、比較製造例4Mの錠剤のマイクロカプセル含量は打錠初期に低下し、打錠後期に上昇することがわかった。本含量変動は、賦形剤中のマイクロカプセルが打錠機の振動や回転運動により上方に分離するため、打錠初期は賦形剤が多く、時間の経過と共に下方の賦形剤が無くなると、上方に存在していたマイクロカプセルが臼内に充填されるため、含量が上昇するものと推察された。なお、マイクロカプセルの含量変動は打錠圧力の変動にもつながり、安定した連続打錠は極めて困難であることがわかった。

【表5】

比較製造例4Mの検体	1錠中のマイクロカプセル平均含量(%)	混合末の平均含量に対する割合(%)
混合末	29.7 ± 5.1	100
打錠開始時 0分	34.8 ± 2.0	116.9 ± 7.2
10分	19.1 ± 1.9	64.2 ± 6.2
20分	19.0 ± 1.5	64.0 ± 5.2
30分	43.8 ± 2.1	147.2 ± 7.0
打錠終了時 40分	43.0 ± 0.9	144.7 ± 2.9

※1錠中のマイクロカプセル含量の理論値は30%

※混合末検体数はn=6, 錠剤検体数はn=3, ±は標準偏差を示す。

尚、マイクロカプセル含量のバラツキは、マイクロカプセル含量測定用混合末中に既に現れており、仕込み理論量(30%)に対

し、サンプリング箇所の違いで24.6～34.8%と変動した。
 なお、混合時間を変えても、バラツキの改善が出来ないことを確認した(データ未提示)。

5 一方、製造例1Mに示したような本発明の成型品は、賦形剤とマイクロカプセルを混合して臼内に導入する従来方法をとらず、マイクロカプセルと賦形剤を別々に臼内に導入する方法を採用するため、マイクロカプセルと賦形剤等の分離偏析といった問題は事実上発生しない。即ち、第13改正日本薬局方 一般試験法 含量均一性試験法に適合する含量均一性を示す。

10 以上の結果から、従来の物理混合法により製造された錠剤は、マイクロカプセルの含量バラツキが多く、含量均一性が確保できないことがわかった。

[錠剤の表裏有無の評価]

前記方法により、表裏色差を測定した結果を表6に示す。

15 【表6】

比較製造例4Mの検体	1錠の表裏色差(□E)の平均値
打錠開始時 0分	0.9 ± 0.6
10分	0.6 ± 0.3
20分	1.1 ± 0.6
30分	6.9 ± 1.5
打錠終了時 40分	5.8 ± 2.2

※錠剤検体数はn=3, ±は標準偏差を示す。

その結果、多量のマイクロカプセルを含む処方、従来法により連続打錠した場合、錠剤中の表裏、つまり錠剤面一方に多量のマイクロカプセルが現れることがわかった。一般に色差値は”3”を超えると、目視にて容易に色の違いがわかるといわれているが、

表裏の明確化(色差が3以上)は打錠後期に表れており、先の含量変動と相関していることがわかった。この表裏の明確化は、外観の問題のみならず、錠剤面一方に成型性の無いマイクロカプセルが集中することを示しており、マイクロカプセルの剥離といった新たな問題を生むこともわかった。

一方、製造例1Mに示したような本発明の成型品は、その製法から、外層にマイクロカプセルが現れることがないため、マイクロカプセルの成型品からの剥離や表裏の存在といった従来技術固有の問題は発生しない。

以上、本発明の、核を有する成型品の製造方法、そのための装置、及び、その産物である有核成型品について、詳細に説明してきたが、本発明の技術的範囲は、上記した実施形態によって限定されるものではない。

本願発明の効果を総括的にまとめると、本発明においては、あらかじめ製造された成型品としての核を供給するのではなく、核を有する成型品を成型材料から一度に成型できるため、生産効率がよいだけでなく、核に関する様々なトラブルを回避でき、出来上がった成型品のばらつきも極めて少なく、品質が保証された精度の高い成型品を製造することができる。

また、本発明においては、従来できなかった、成型されていない成型材料そのものを核とするような核含有成型品の製造も可能であり、更に、医薬品分野等で苦みのマスキングや外観の美化、溶出制御に用いられるフィルムコーティングの代替方法として使用することも可能である。

請 求 の 範 囲

1. 臼の上下両方向に杵を有し、少なくとも上杵が、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用いることを特徴とする、核を有する成型品の製造方法。
- 5
2. 更に下杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との2重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるとともに圧縮操作が可能である圧縮成型手段を用いることを特徴とする、請求項1に記載の核を有する成型品の製造方法。
- 10
3. 核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給工程と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む、請求項1に記載の核を有する成型品の製造方法。
- 15
4. 核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給工程と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型工程と、核を含有する成型品全体の圧縮成型工程とを含む、請求項2に記載の核を有する成型品の製造方法。
- 20
5. 下外杵に囲まれる下中心杵上の空間に外層用成型材料を供給する外層供給工程1、下外杵に囲まれ前工程で供給された外層用成型材料上の空間に核用成型材料を供給する核供給工程、前工程までに供給された外層用成型材料と核用成型材料を圧縮成型する外層核成型工程、更に、臼内の前工程で成型された外層核成型品上及びその回りの空間に外層用成型材料を供給する外層供給工程2、前記外層核成型品と外層用成型材料を圧縮成型する全体成型工程を含む、請求項4に記載の核を有する成型品の製造方
- 25

法。

6. 更に、外層供給工程 1 の後に、外層用成型材料を圧縮成型する外層成型工程を実施することを特徴とする、請求項 5 に記載の核を有する成型品の製造方法。

5 7. 請求項 5 に記載の核を有する成型品の製造方法であって、核用成型材料を供給する核供給工程の後に、更に、下外杵に囲まれ前工程までに供給された成型材料上の空間に核用成型材料又は外層用成型材料を供給する核又は外層の供給工程を 1 度以上実施する、外層核繰り返し供給工程を有することを特徴とする、複数の核を有する成型品の製造方法。

8. 更に、各成型材料の供給の都度、圧縮成型工程を実施することを特徴とする、請求項 7 に記載の複数の核を有する成型品の製造方法。

15 9. 請求項 7 に記載の核を有する成型品の製造方法であって、核用成型材料としてマイクロカプセル様顆粒を用い、外層核繰り返し供給工程として、外層用成型材料の供給工程と、その後の核用成型材料としてのマイクロカプセル様顆粒の供給工程とを実施することを特徴とする、マイクロカプセル様顆粒を含む有核成型品の製造方法。

20 10. 以下の (a) 工程、(b) 工程、(c) 工程をこの順に含むことを特徴とする、請求項 6 に記載の核を有する成型品の製造方法。

(a) 下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心杵上の外層用空間に外層用成型材料を供給し、必要に応じて余剰の外層用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し外層を成型する、外層成型工程。

(b) 次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる

外層成型品上の核用空間に核用成型材料を供給し、必要に応じて余剰の核用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し外層と核を成型する、外層核成型工程。

- 5 (c) 更に、下杵を低下させた状態で、臼内の外層と核の成型品上及びそのまわりの外層用空間に外層用成型材料を供給して、核成型品が外層用成型材料と外層成型品で完全に包含された状態とし、必要に応じて余剰の外層用成型材料を臼外に排出した後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し外層と核の全体を、
10 成型する、全体成型工程。

1 1. 以下の(a)工程、(b)工程、(c)工程の1回以上の繰り返し、及び(d)工程をこの順に含むことを特徴とする、請求項8に記載の複数の核を有する成型品の製造方法。

- (a) 下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心
15 杵上の外層用空間に外層用成型材料を供給し、必要に応じて余剰の外層用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し外層を成型する、外層成型工程。

- (b) 次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる外層成型品上の核用空間に核用成型材料を供給し、必要に応じて
20 余剰の核用成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し外層と核を成型する、外層核成型工程。

- (c) 次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる外層核成型品上の空間に外層用成型材料又は核用成型材料を供給し、必要に応じて余剰の成型材料を臼外に排出した後、上中心
25 杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し外層と核を成

型する、外層核繰り返し成型工程。

(d) 更に、下杵を低下させた状態で、臼内の外層核成型品上及びそのまわりの外層用空間に外層用成型材料を供給して、核成型品が外層用成型材料及び外層成型品で完全に包含された状態とし、必要に応じて余剰の外層用成型材料を臼外に排出した後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し全体を成型する、全体成型工程。

1 2. 更に、最後に供給される外層用成型材料を除き、成型材料の供給後または圧縮成型時もしくは圧縮成型後に、下外杵上に残る残留成型材料を除去する工程を実施することを特徴とする、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の核を有する成型品の製造方法。

1 3. 回転可能な回転盤を有し、該回転盤に臼孔を有する臼を設けるとともに、臼の上下両方向に、上杵及び下杵を上下摺動可能に保持させておき、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動させて、杵先を臼内に挿入した状態で押圧することにより、臼内に充填した成型材料の圧縮操作を行う回転式圧縮成型機において、

少なくとも上杵を、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との 2 重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能であるととともに圧縮操作が可能な 2 重杵とし、当該 2 重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、該中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有し、同一回転盤上において、核用成型材料と外層用成型材料のそれぞれの供給部位と、核用成型材料及び／又は外層用成型材料の圧縮成型部位と、核を含有する成型品全体の圧縮成型部位を備えることを特徴とする、核を有する成型品の製造装置。

1 4. 更に下杵も、中心杵とその中心杵の外周を取り巻く外杵との 2 重構造からなり、該中心杵と外杵がどちらも摺動可能である

とともに圧縮操作が可能な２重杵とし、当該２重杵の中心杵、外杵を動かす手段、及び、中心杵、外杵の圧縮操作を可能とする手段を有することを特徴とする、請求項１３に記載の核を有する成型品の製造装置。

- ５ １５．成型材料として特に粉粒体を使用する場合であって、更に、下外杵上、又は、成型品上に残る残留粉粒体を除去する装置を有することを特徴とする、請求項１４に記載の核を有する成型品の製造装置。

- １０ １６．下外杵により囲まれる空間に第１成型材料を供給する部位と、それに続く、上中心杵及び下中心杵による第１成型材料の圧縮成型部位と、下外杵により囲まれる空間に第２成型材料を供給する部位と、それに続く、上中心杵及び下中心杵による第２成型材料の圧縮成型部位と、臼内の空間に最終成型材料を供給する部位と、それに続く、上下の中心杵と外杵で成型品全体を圧縮成型する部位とを有することを特徴とする、請求項１４に記載の核を有する成型品の製造装置。

１７．以下の一連の工程を実施できるように組み上げられていることを特徴とする、請求項１４に記載の核を有する成型品の製造装置。

- ２０ (a) 下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる下中心杵上の空間に第一成型材料を供給し、必要に応じて余剰の第一成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し第一成型材料を成型する工程。

- ２５ (b) 次に、下中心杵を低下させた状態で、下外杵により囲まれる第一成型材料上の空間に第二成型材料を供給し、必要に応じて余剰の第二成型材料を臼外に排出した後、上中心杵及び下中心杵を

互いに相寄る向きに移動圧縮し第一成型材料と第二成型材料を成型する工程。

(c) 更に、下杵を低下させた状態で、臼内の既成成型品上及びそのまわりの空間に最終成型材料を供給して、第二成型材料成型品が第一及び最終成型材料又は成型品で完全に包含された状態とし、必要に応じて余剰の最終成型材料を臼外に排出した後、上杵及び下杵を互いに相寄る向きに移動圧縮し成型品全体を成型する、全体成型工程。

18. 内核とその外側に外層を有し、一体成型されていることを特徴とする有核成型品。

19. 内核とその外側に外層を有し、内核が不完全成型物からなることを特徴とする有核成型品。

20. 医薬品または食品であって、内核が主成分のみ、或いは主成分に、滑沢剤又は凝集防止剤若しくはその両者を添加したもののみからなることを特徴とする、請求項19に記載の有核成型品。

21. 内核とその外側に外層を有し、外周層の厚さが、すべての部分において1mm以下であることを特徴とする有核成型品の集合体。

22. 内核が成型品加圧面に対して垂直方向に複数個存在することを特徴とする、請求項18に記載の有核成型品。

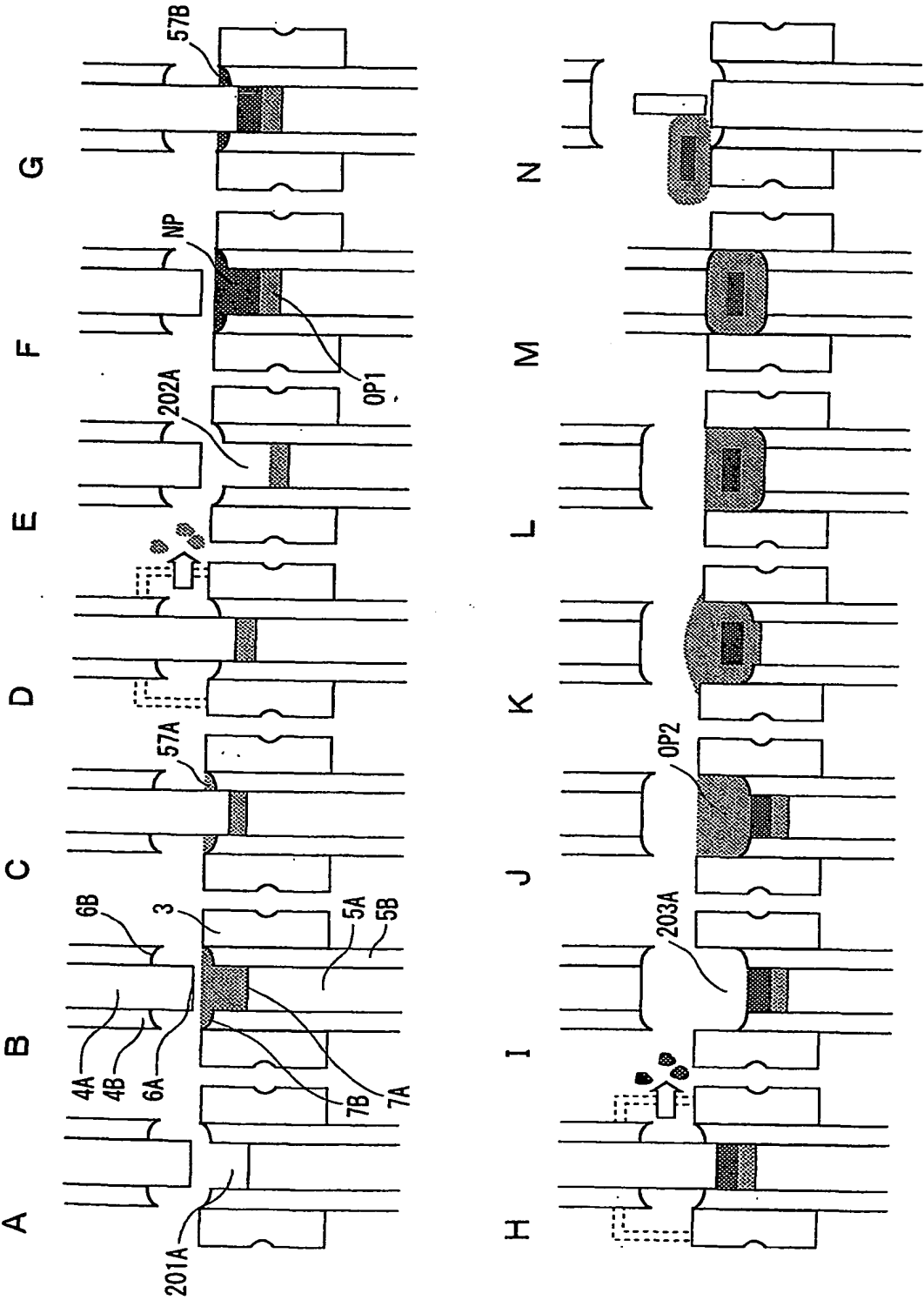
23. 外層とその内部の複数個の内核を有し、該複数個の内核が特定の位置に配置されていることを特徴とする、複数核有核成型品の集合体。

24. 内核に、マイクロカプセル様顆粒の全量を含み、その外側に、マイクロカプセル様顆粒を含まない圧縮被覆層を有し、内核の、前記マイクロカプセル様顆粒中に、成型性に優れた成分が挟

み込まれていることを特徴とする有核成型品。

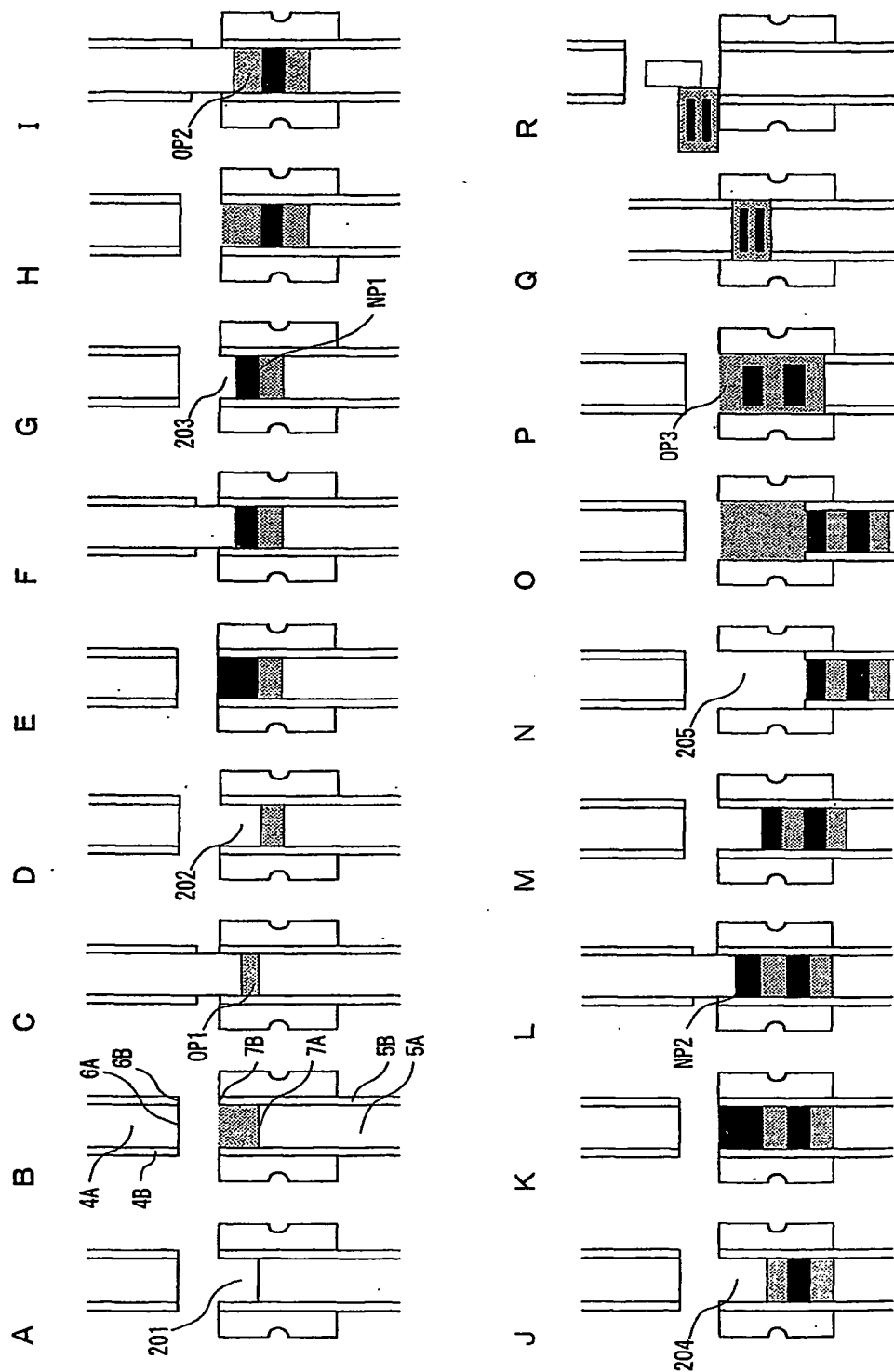
25. 個々の成型品中の、マイクロカプセル様顆粒の含量が均一であることを特徴とする、請求項24に記載の有核成型品の集合体。

Fig. 1



THIS PAGE BLANK (USPTO)

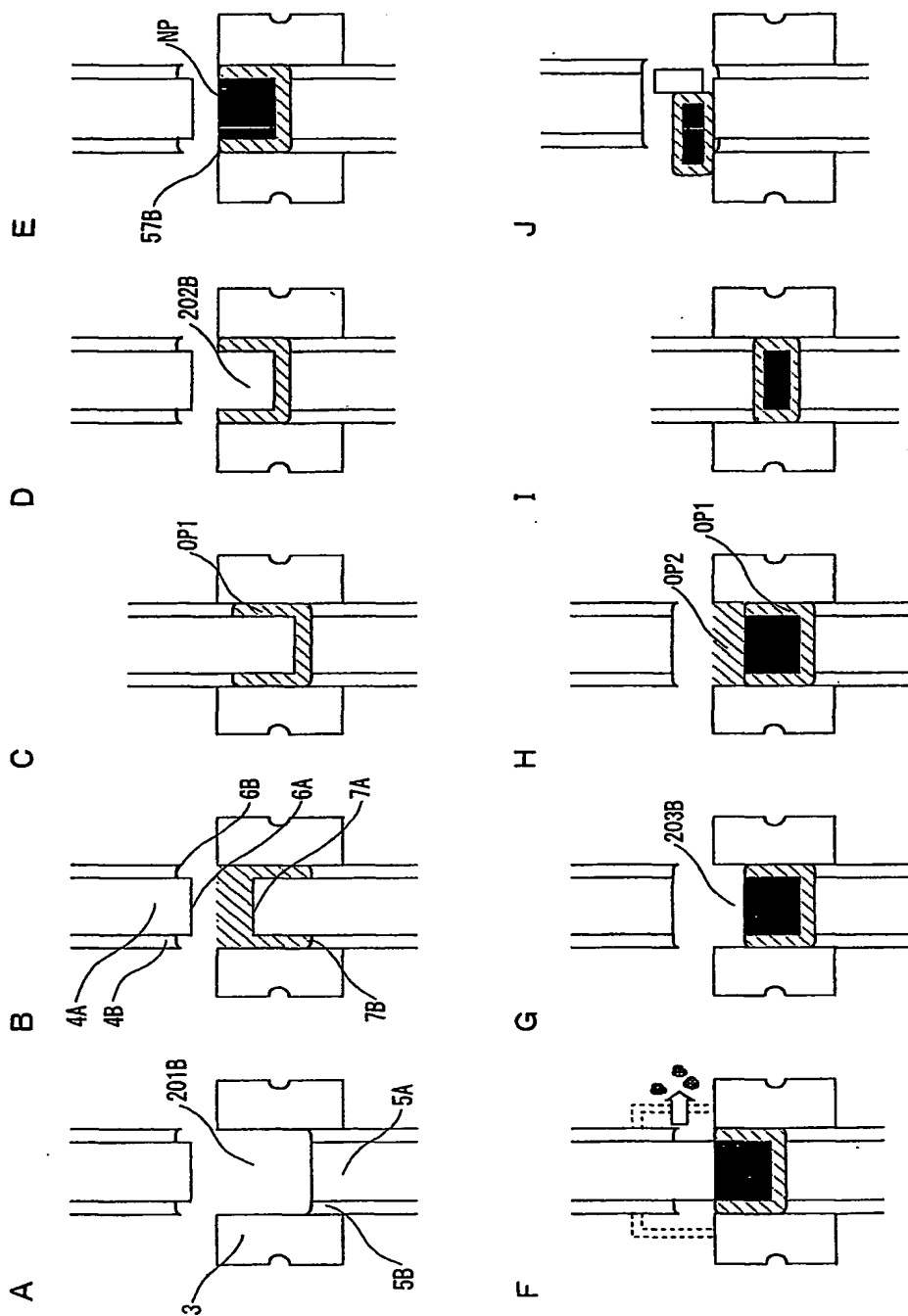
Fig.2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

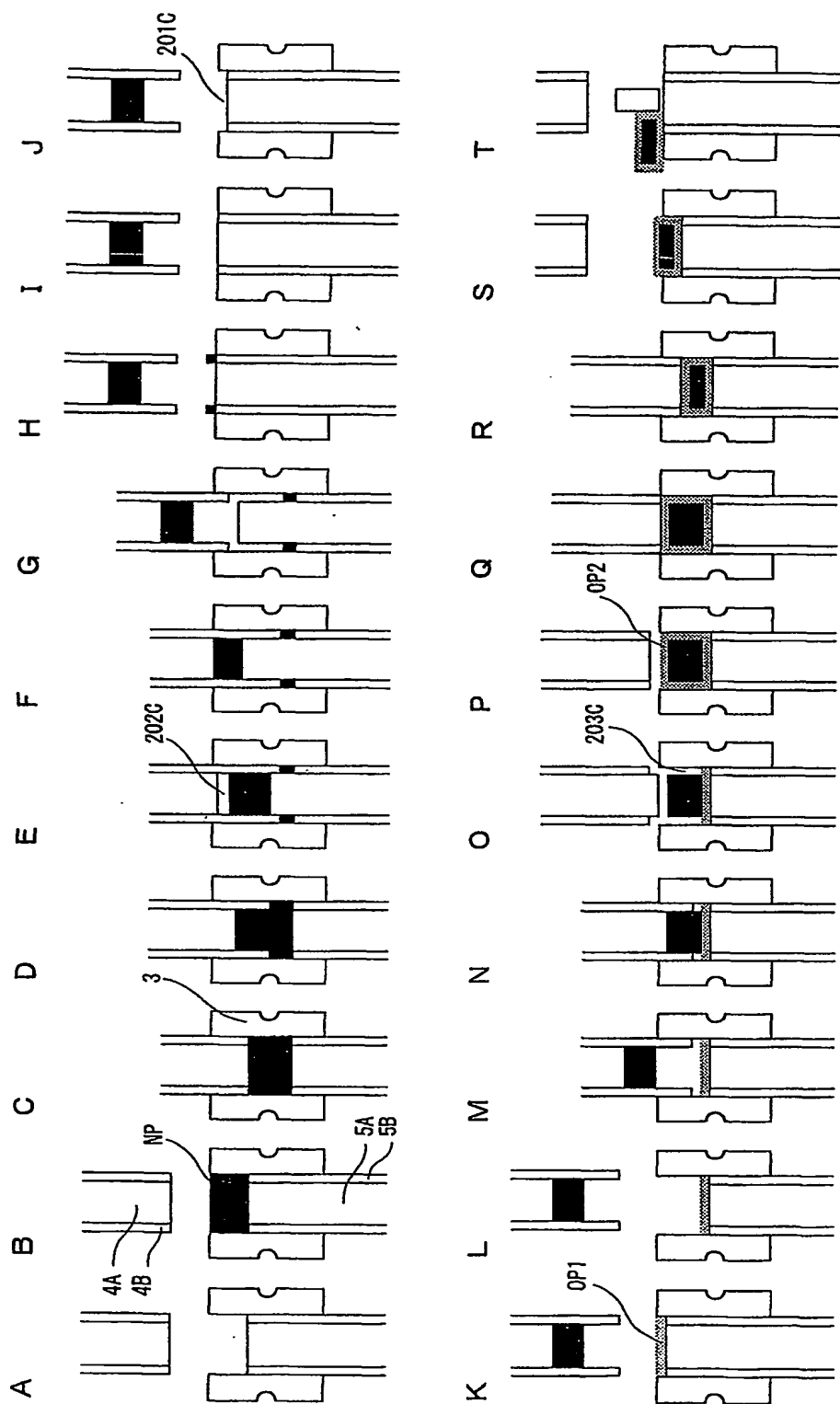
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig.3



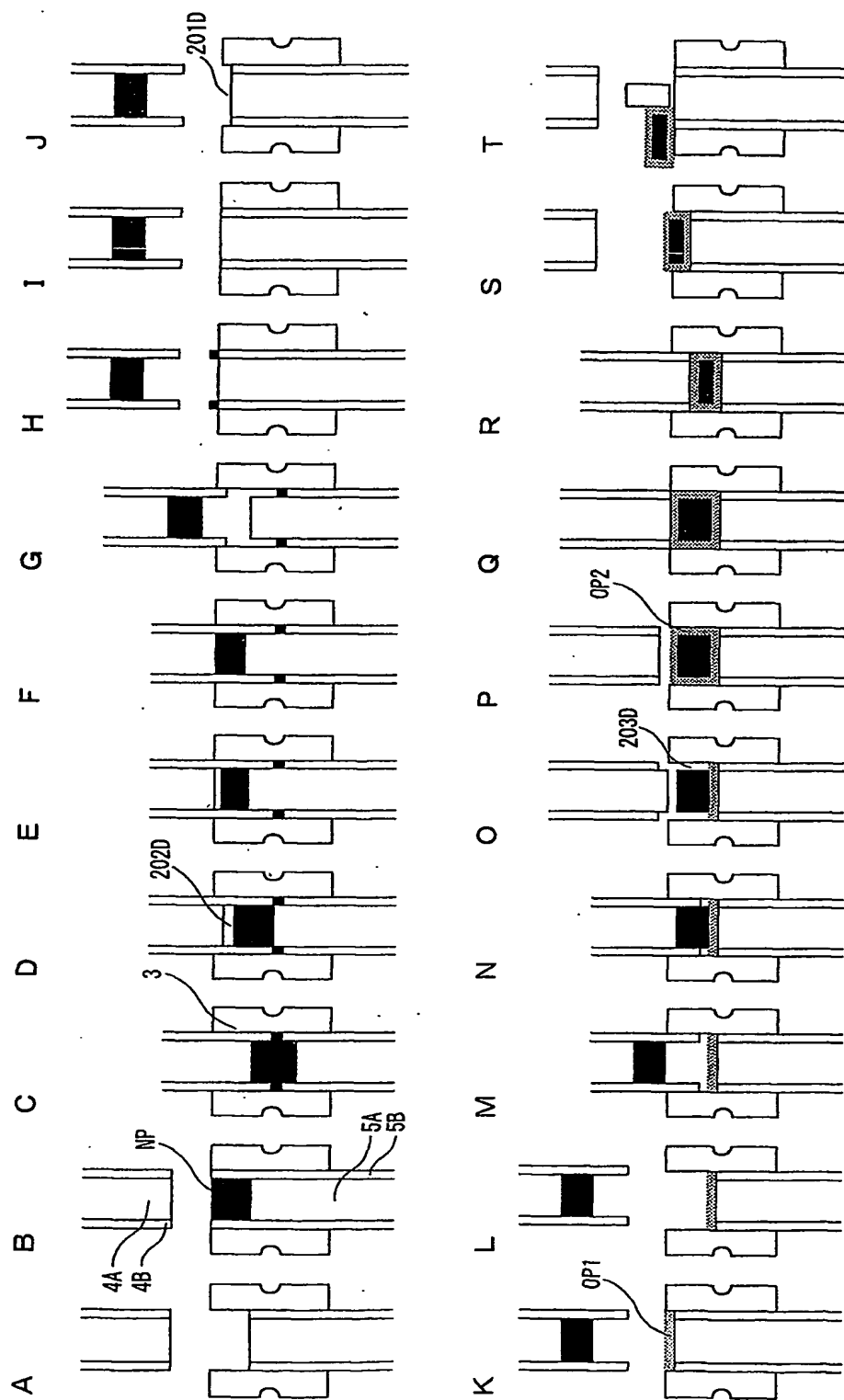
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig.4



THIS PAGE BLANK (USPTO)

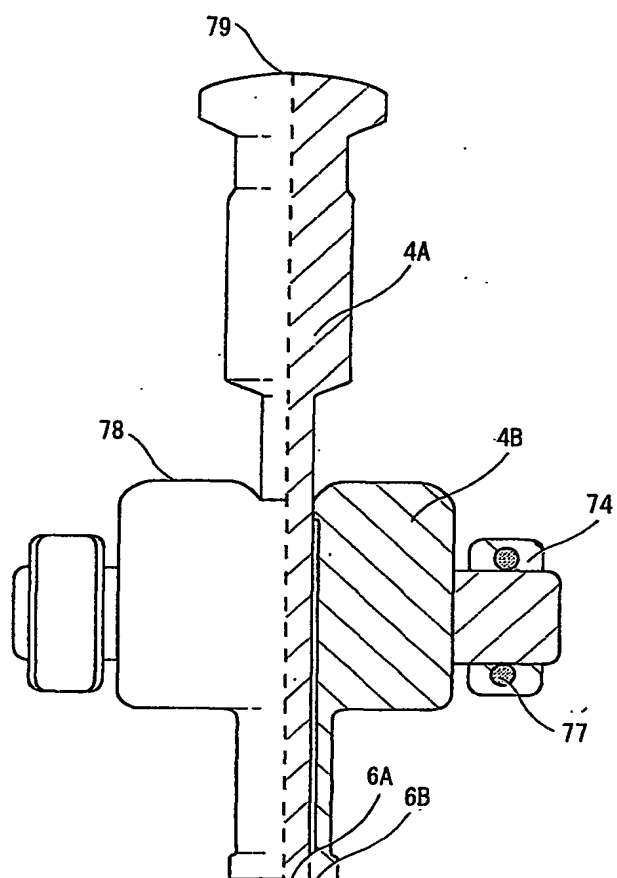
Fig.5



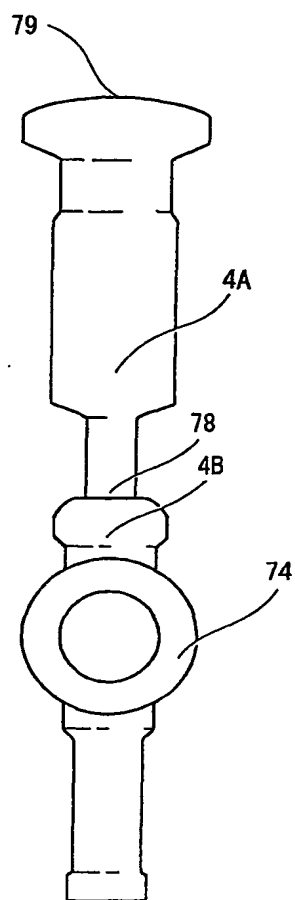
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig.6

(A)



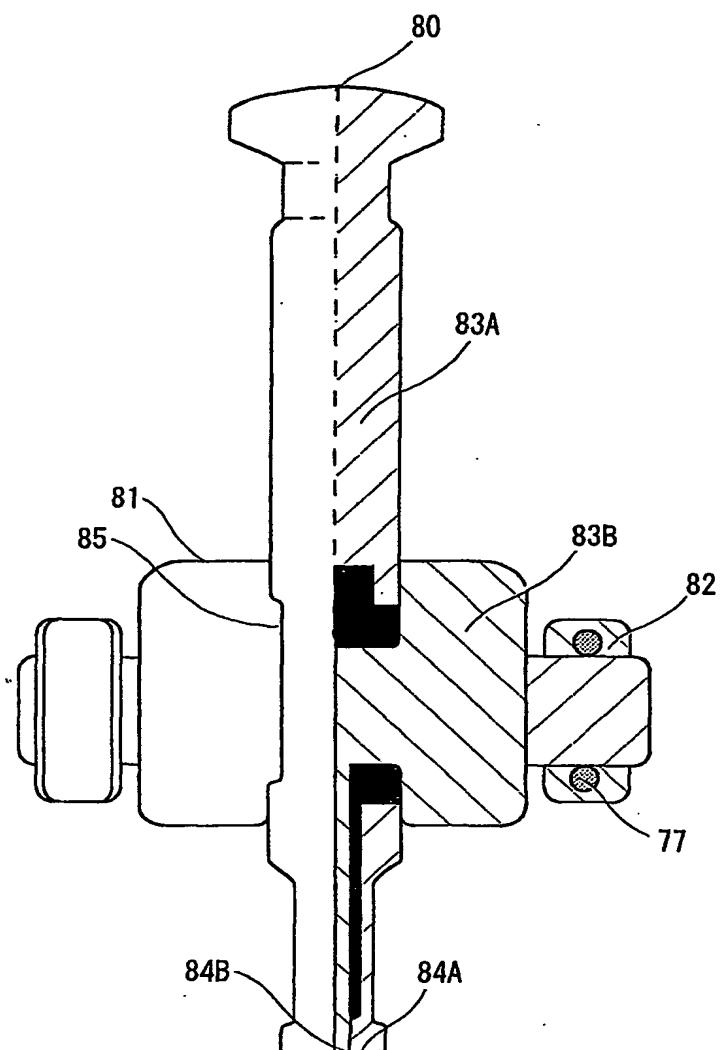
(B)



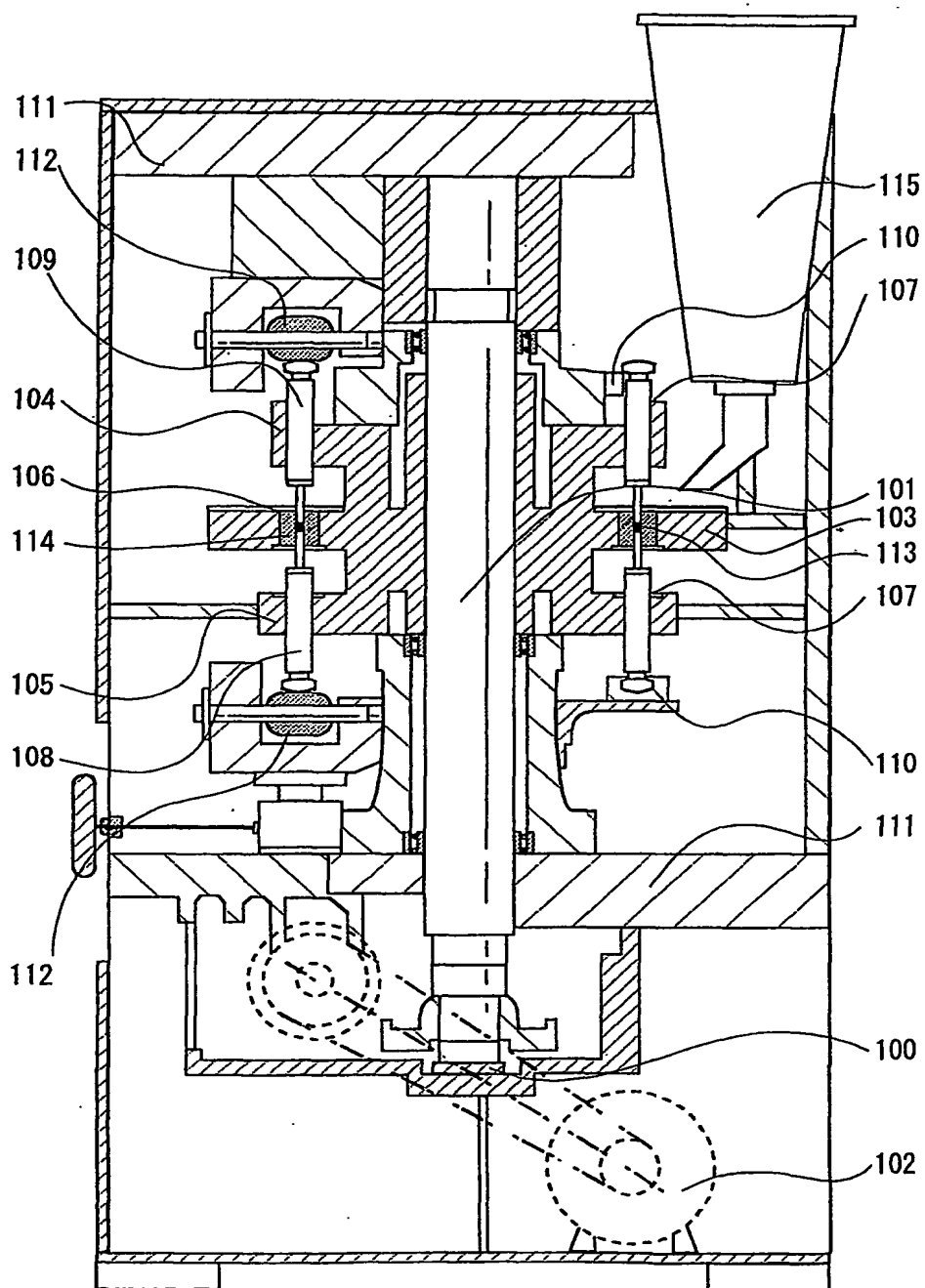
THIS PAGE BLANK (USPTO)

7 / 14

Fig.7

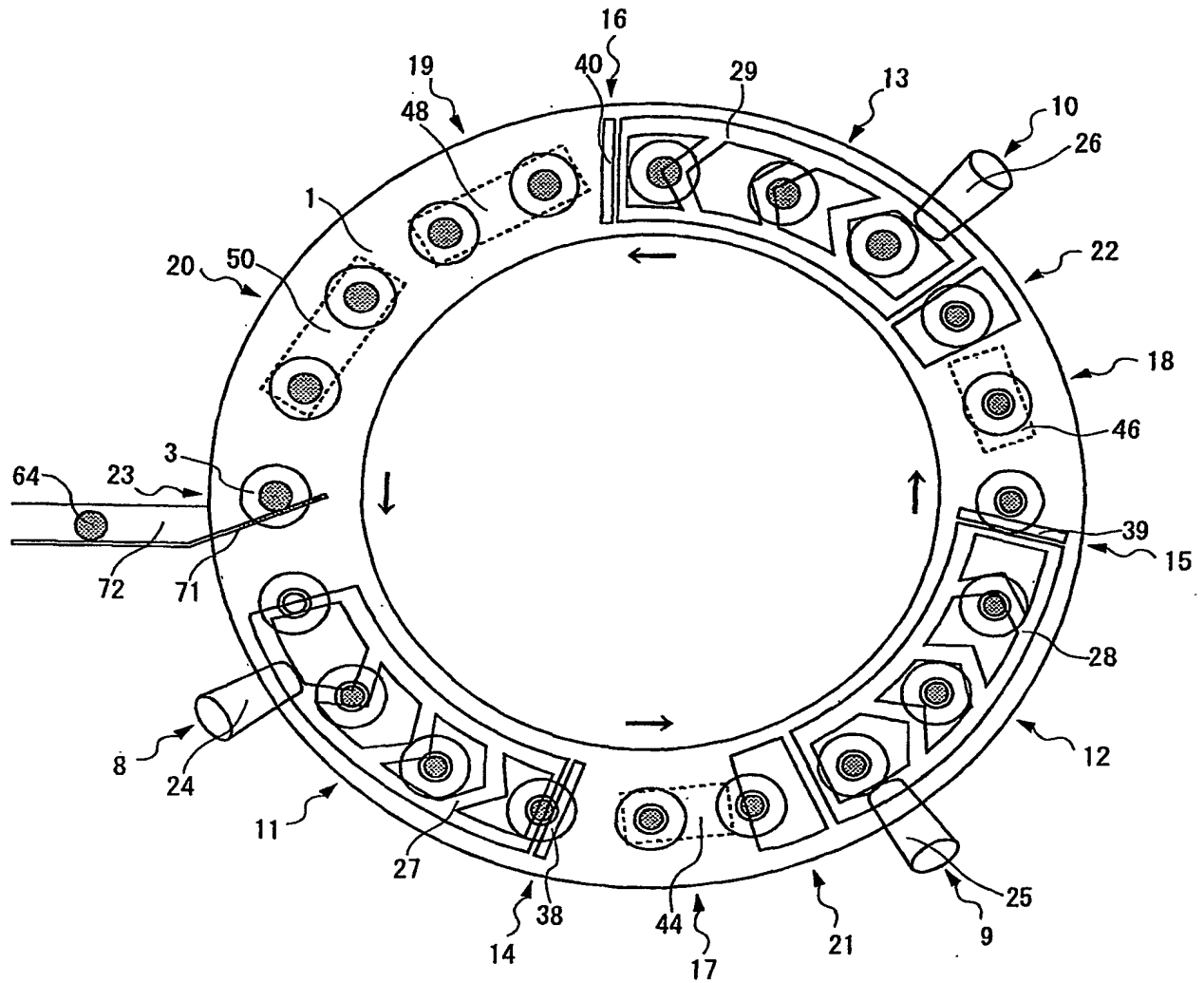


THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig.8

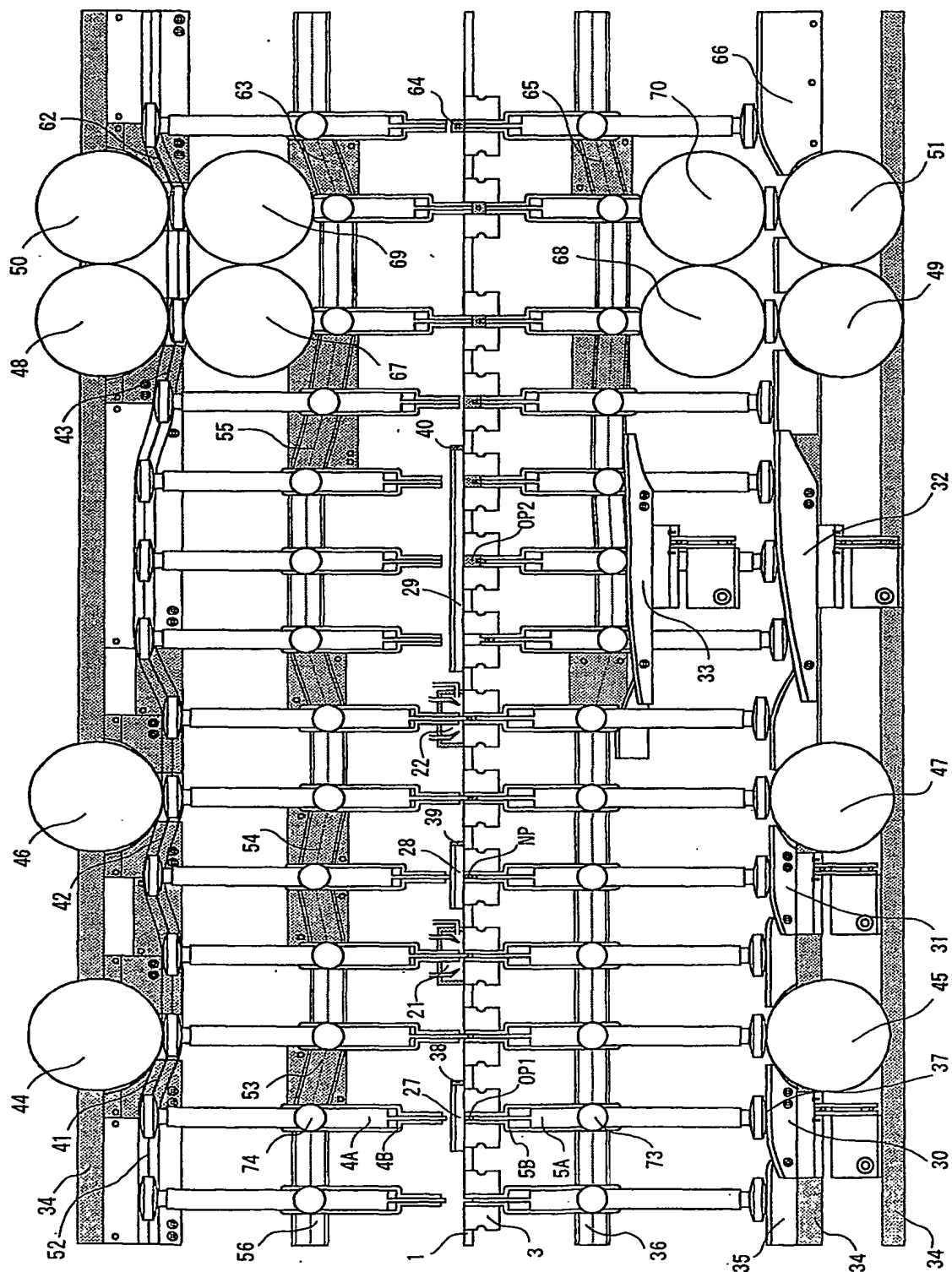
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig.9



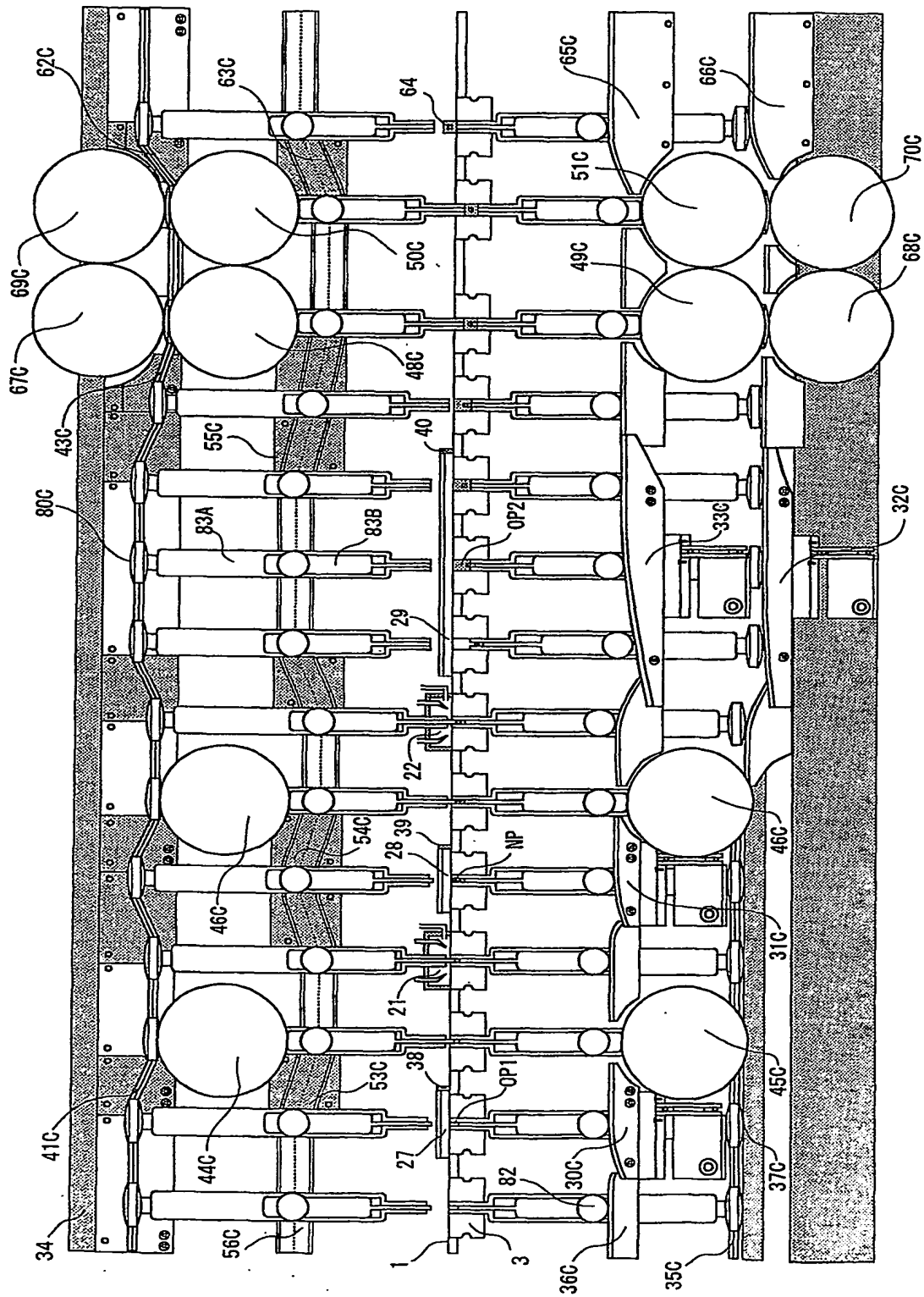
THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig. 10



THIS PAGE BLANK (USPTO)

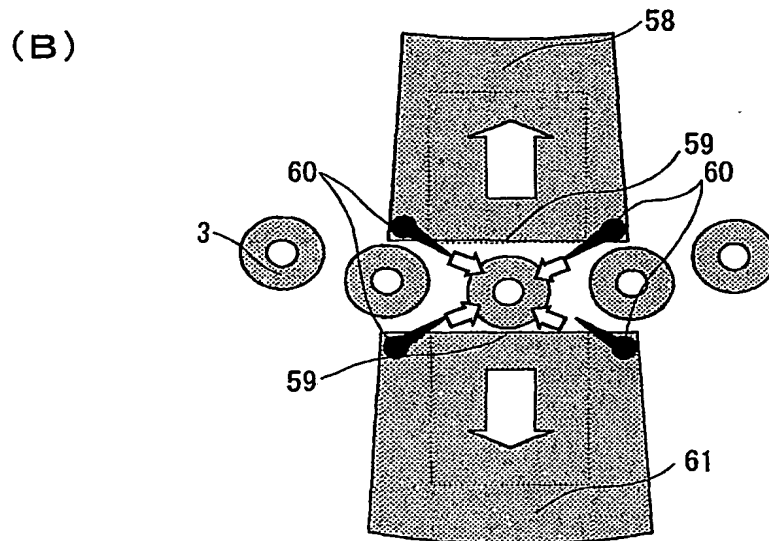
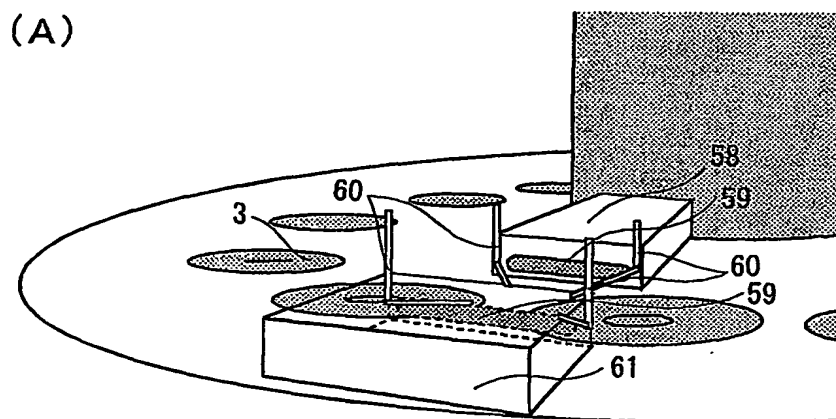
Fig. 11



THIS PAGE BLANK (USPTO)

12 / 14

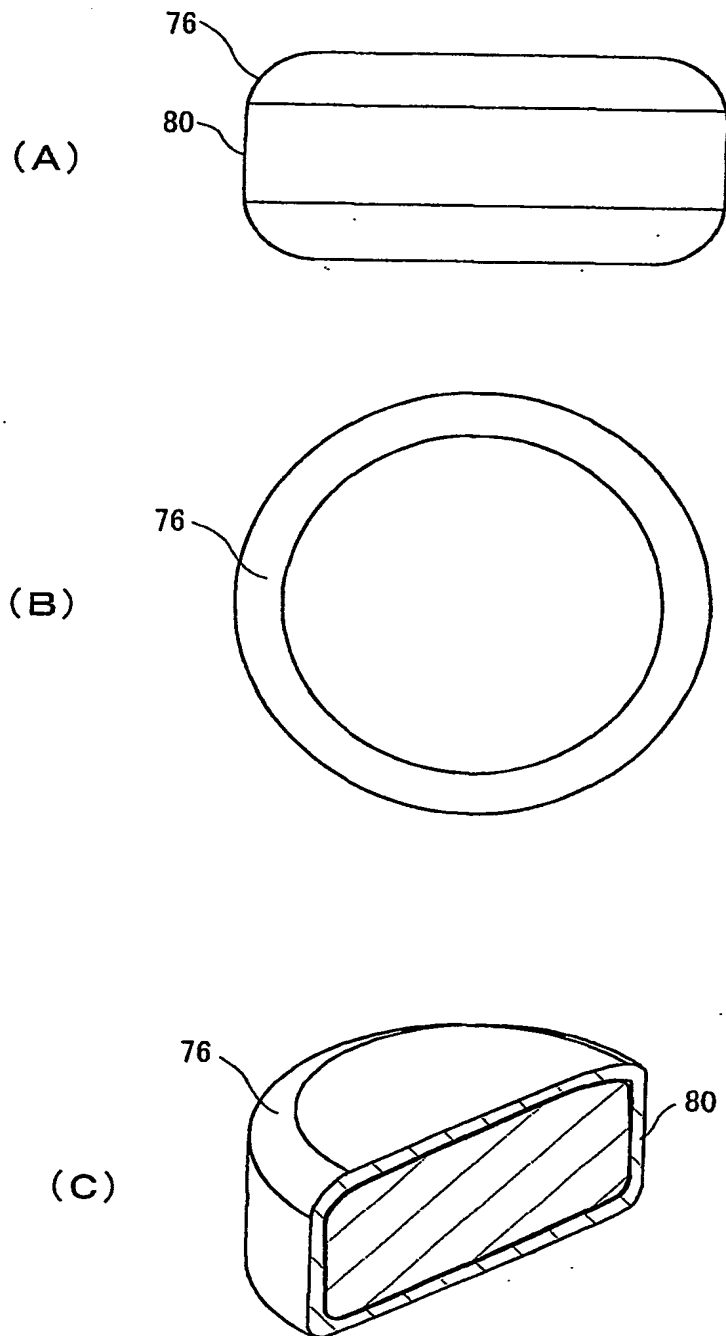
Fig.12



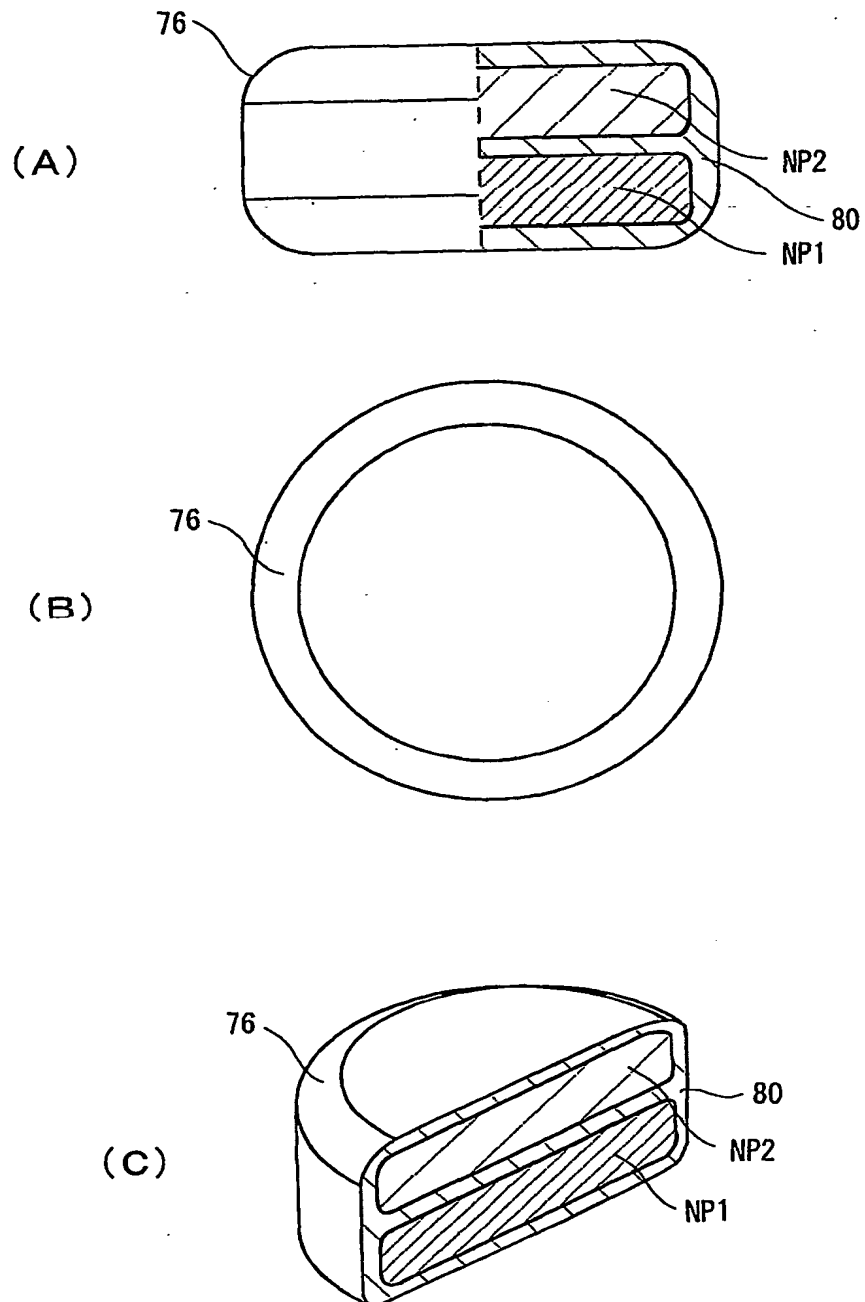
THIS PAGE BLANK (USPTO)

13 / 14

Fig. 13



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Fig.14

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05296

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ B30B11/00, A61J3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ B30B11/00, 11/02, 11/08, A61J3/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2001 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Microfilm of Japanese Utility Model Application No. 30537/1989 (Laid-open No. 123395/1990), (Kikusui Seisakusho Ltd.), 11 October, 1990 (11.10.90), Claims of Utility Model; Figs. 2, 3, 5, 6 (Family: none)	23
A	JP 2000-61699 A (Kikusui Seisakusho Ltd.), 29 February, 2000 (29.02.00), (Family: none)	1-24
A	JP 7-214396 A (Yoshitsuka Seiki K.K.), 15 August, 1995 (15.08.95), (Family: none)	1-24
A	JP 59-39499 A (Tokyo Shiyoketsu Kinzoku K.K.), 03 March, 1984 (03.03.84), (Family: none)	1-24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 September, 2001 (17.09.01)

Date of mailing of the international search report
25 September, 2001 (25.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ B30B11/00 A61J3/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ B30B11/00, 11/02, 11/08 A61J3/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2001年
 日本国実用新案登録公報 1996-2001年
 日本国登録実用新案公報 1994-2001年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	日本国実用新案登録出願1-30537号 (日本国実用新案登録出願公開2-123395号) のマイクロフィルム (株式会社菊水製作所) 11.10月.1990 (11.10.90) 実用新案登録請求の範囲, 第2, 3, 5, 6図 (ファミリーなし)	2 3
A	JP 2000-61699 A (株式会社菊水製作所) 29.2月.2000 (29.02.00) (ファミリーなし)	1-2 4
A	JP 7-214396 A (株式会社ヨシツカ精機) 15.8月.1995 (15.08.95) (ファミリーなし)	1-2 4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.09.01

国際調査報告の発送日

25.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 充



3 P 8916

電話番号 03-3581-1101 内線 3363

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 59-39499 A (東京焼結金属株式会社) 3. 3月. 1984 (03. 03. 84) (ファミリーなし)	1 - 2 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)